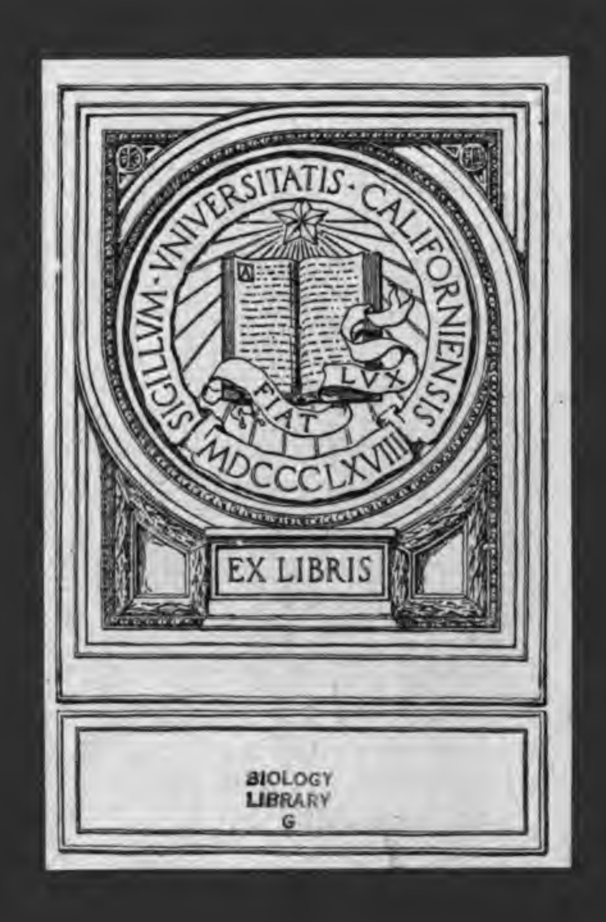
W. KOLLE UND H. HETSCH

DIE EXPERIMENTELLE BAKTERIOLOGIE UND DIE INFEKTIONS-KRANKHEITEN

DRITTE AUFLAGE ▫▫ ERSTER BAND

Urban & Schwarzenberg
BERLIN · WIEN


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS
BIOLOGY
LIBRARY
G





Die

EXPERIMENTELLE BAKTERIOLOGIE

und die

INFEKTIONSKRANKHEITEN

mit

besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre.

EIN LEHRBUCH

für

Studierende, Ärzte und Medizinalbeamte

von

Dr. W. KOLLE,
o. ö. Professor der Hygiene und Bakteriologie an der Universität und Direktor des Institutes zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern,

und

Dr. H. HETSCH,
Stabsarzt in der Medizinalabteilung des Kriegsministeriums in Berlin.

Dritte, erweiterte Auflage.

Mit 98 mehrfarbigen Tafeln, 180 Abbildungen im Text und 10 Kartenskizzen.

Erster Band.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1911.

Französische Übersetzung von Dr. Carrière-Bern, Octave Doin & Fils, Paris, und Atar S. A.-Genf.

Italienische Übersetzung von Prof. De Blasi, Società Editrice Libraria, Mailand.

Spanische Übersetzung im Verlage von Saturnino Calleja Fernández-Madrid.

Russische Übersetzung in W. S. Ettingers Verlag, St. Petersburg.

DEM ANDENKEN

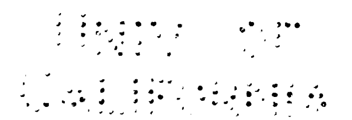
VON

ROBERT KOCH

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VON

DEN VERFASSERN.



Vorwort zur dritten Auflage.

Die rastlosen Fortschritte der Forschung auf fast allen Gebieten der mikrobiologischen Wissenschaft haben bei der Bearbeitung der dritten Auflage unseres Lehrbuches wiederum umfangreiche Erweiterungen und Änderungen in fast allen Kapiteln notwendig gemacht. Besonders wurden die Vorlesungen über die allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen, über Infektion, Desinfektion, Immunität (7—11), Paratyphus, Ruhr, Genickstarre, Tetanus, Rauschbrand, Malignes Ödem, Spirochätenkrankheiten, Allgemeines über Protozoen, Trypanosen, Piroplasmosen, Pocken und Malaria einer weitgehenden Umarbeitung unterzogen. Die Syphilis haben wir in einer besonderen Vorlesung besprochen. An neuen Vorlesungen sind weiter hinzugekommen: „Überempfindlichkeit (Anaphylaxie)", „Trichinosis" und „Filariosis". Die Opsonine und Bakteriotropine sind in der 9. Vorlesung ausführlicher wie bisher behandelt worden. Ebenso wurden die bisherigen Vorlesungen an geeigneter Stelle durch besondere Abschnitte über die Darstellung von Serumpräparaten in der Praxis, die modernen chemotherapeutischen Probleme, die Sporotrichose und die Blastomykose der Haut ergänzt. Auch in der Vorlesung über Krankheiten, deren Erreger noch unbekannt oder nicht allgemein anerkannt sind, haben wir einige neue Infektionen aufgenommen, nämlich: Epidemische Kinderlähmung, Pappatacifieber, *Weil*sche Krankheit, Trachom und Veruga peruviana. Die wichtigsten neuen Ergebnisse der Protozoenforschung wurden namentlich mit Rücksicht auf die Bedürfnisse der Tropen- und Schiffsärzte besprochen. Bezüglich der Ziele und Zwecke des Lehrbuches verweisen wir auf die Vorworte der 1. und 2. Auflage.

Die farbigen Abbildungen, die wir in der früheren Auflage brachten, sind wesentlich vermehrt, zum Teil anders angeordnet und mehrfach durch neue und bessere, zum größeren Teil von dem Zeichner Herrn

Matz in Bern hergestellte Bilder ersetzt worden. Zu ihrer Ergänzung haben wir diesmal auch eine größere Anzahl von Herrn Professor *E. Tavel* in Bern hergestellter Mikrophotogramme von Bakterienpräparaten und Kulturen im Text wiedergegeben. Für ihre Überlassung sind wir dem Genannten zu großem Dank verpflichtet. Außerdem ist eine Anzahl von Kartenskizzen und graphischen Darstellungen eingefügt worden, die zur Veranschaulichung der Textangaben über die epidemiologischen Beziehungen einzelner Infektionskrankheiten, ihre spezifische Diagnostik und Therapie sowie die Bekämpfungserfolge dienen sollen.

Die Verlagsbuchhandlung hat es sich auch diesmal nicht nehmen lassen, dem Werke eine reiche äußere Ausstattung zu geben.

Wieviel wir auf dem Gebiete, das in vorliegendem Werk behandelt wird, dem uns allzufrüh durch den Tod entrissenen Begründer der experimentellen Bakteriologie, dem Meister der ätiologischen Forschung und der Seuchenbekämpfung zu verdanken haben, wird der Leser beim Studium fast jedes einzelnen Kapitels ebenso empfinden, wie es uns bei der Bearbeitung des Lehrbuches so recht zum Bewußtsein gekommen ist. Kaum ein größeres Problem in der Erforschung der Infektionskrankheiten, kaum eine Frage von Bedeutung gibt es, zu deren Lösung nicht *Robert Koch* durch seine epochemachenden Entdeckungen und seine von klarem Geist durchdrungenen Arbeiten den richtigen Weg gewiesen hätte. Seine Ideen werden noch auf lange Zeiten hin befruchtend auf allen Gebieten unserer Wissenschaft wirken.

Dem Andenken des unsterblichen Meisters haben wir dieses Werk gewidmet.

Bern und Berlin, im März 1911.

Die Verfasser.

Vorwort zur ersten Auflage.

Als vor einigen Jahren die Verlagsbuchhandlung mit der Anregung, ein Lehrbuch der Bakteriologie herauszugeben, an uns herantrat, sind wir dieser Aufforderung um so eher gefolgt, als uns bei den im Königlichen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin für Medizinalbeamte und praktische Ärzte abgehaltenen Kursen und Vorlesungen das Bedürfnis nach einem Leitfaden zur Orientierung über das dargebotene Lernmaterial immer wieder vor Augen geführt wurde.

Das vorliegende Werk soll in erster Linie ein kurz gefaßtes Lehrbuch sein. Nicht nur als Einführung in das Studium der Bakteriologie und der Infektionskrankheiten für den Lernenden ist es bestimmt, der als Kursist sich mit den Methoden der experimentell-ätiologischen Forschung und deren Ergebnissen vertraut machen will, sondern auch dem praktischen Arzt und Medizinalbeamten, der früher Erlerntes auffrischen und sich über den augenblicklichen Stand der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen unterrichten möchte, wollen wir in knappen Zügen ein übersichtliches Bild der Bakteriologie und der Infektionskrankheiten, deren Erreger bekannt sind, vom Standpunkte des ätiologischen Forschers und Experimentators entwerfen.

In den wenigen Jahrzehnten, die verflossen sind, seit durch die großen Entdeckungen und zielbewußten Arbeiten von *Robert Koch* das Fundament unserer Wissenschaft gelegt wurde, hat sich die Bakteriologie in ungeahntem Maße weiterentwickelt. Die Zahl der auf diesen Gebieten arbeitenden Forscher ist eine außerordentlich große und die Zahl der jährlich veröffentlichten Arbeiten geht in die Tausende. Die Probleme sind in beständiger Bewegung. Deshalb wollten wir im Rückblick alle feststehenden und anerkannten Tatsachen in knapper Form darstellen, damit der Kliniker wie der Praktiker sich rasch orientieren kann.

Es ist klar, daß wir zur Erreichung des von uns gesteckten Zieles alle Fragen, die nicht ganz geklärt sind, ferner Kontroversen und Befunde, die von namhaften Autoren bestritten werden, und alle diejenigen

Theorien und Hypothesen weglassen mußten, die nur den Bakteriologen und Forscher von Beruf oder gar den auf Einzelgebieten spezialistisch arbeitenden Gelehrten interessieren. Die für das Fortschreiten der Wissenschaft und den Fachbakteriologen so wichtigen alles dies behandelnden Einzelstudien und die Namen ihrer Autoren konnten nicht berücksichtigt werden. Denn eine mit Aufzählung aller namhaften Einzelarbeiten durchgeführte Bearbeitung des Stoffes ist nur möglich, wenn zahlreiche Fachmänner sich zusammenfinden, um die vielen Einzelgebiete, jeder sein besonderes, zu bearbeiten. Wer ein solches Nachschlagewerk wünscht, sei auf das Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Jena 1904 bei Gustav Fischer) verwiesen.

Wenn wir vielleicht Autoren nicht genannt haben, deren Namen von einem oder dem anderen der Leser gesucht werden, so dürfte das auf unser Bestreben zurückzuführen sein, Namen nur bei historischen Betrachtungen oder da einzuflechten, wo es sich um Entdeckungen und Tatsachen handelte, die mit bestimmten Namen auch in weiteren Ärztekreisen eng verknüpft sind.

Vor allem lag uns bei der Verarbeitung des umfangreichen Stoffes, der in die äußere Form von Vorlesungen gekleidet ist, daran, eine möglichst leichtverständliche Darstellung aller praktisch wichtigen Ergebnisse zu bringen und so den Inhalt reichhaltig zu gestalten. Das Buch soll dem Praktiker möglichst vielseitige Anregung bieten. Es ist zum Lesen, nicht nur zum Nachschlagen bestimmt. Aus diesem Grunde haben wir die bakteriologischen Methoden, die Herstellung der Nährböden usw. nicht ausführlich behandelt und auch nicht lediglich eine Beschreibung der Mikroorganismen vom biologischen Standpunkt geliefert. Es schwebte uns vielmehr vor, die experimentelle Bakteriologie in ihrer Beziehung zu den Infektionskrankheiten, deren Epidemiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Heilung darzustellen. Die modernen Immunitätslehren, vor allem deren praktische Verwertung, die Serumdiagnostik, Serumtherapie, Schutzimpfung, biologische Eiweißdiagnostik, sind in zusammenfassenden Kapiteln oder bei den einzelnen Krankheiten eingehend, aber ohne zu viel theoretische Betrachtungen besprochen. Daß Theorien, die heuristisch und für das leichtere Verständnis der komplizierten Immunitätsprobleme sich wertvoll erwiesen haben, nicht vernachlässigt sind, zeigt die ausführliche Berücksichtigung der *Ehrlich*schen Theorie, deren großer Wert für jeden mit der Immunität sich Befassenden, mag er Forscher, Lehrer oder Lernender sein, heute wohl allgemein anerkannt ist. Überall, wo theoretische Fragen erörtert werden mußten, ist jede Einseitigkeit nach Möglichkeit vermieden. So sind z. B. neben *Metschnikoffs* Ansichten über Immunität auch diejenigen von *Pfeiffer, Buchner* u. a. besprochen.

Wenn auch das klinisch und pathologisch-anatomisch Wichtigste der Infektionskrankheiten kurz erwähnt ist, so machen die darauf bezüglichen Ausführungen keinen Anspruch auf erschöpfende Darstellung. Denn auch hier kam es uns darauf an, nur das für die Ätiologie Wichtige aus dem klinischen Bilde oder aus dem pathologisch-anatomischen Befunde zu beleuchten, um eine nach diesem Gesichtspunkte abgerundete Darstellung der einzelnen Krankheiten zu geben.

Auf die Beigabe von Mikrophotogrammen haben wir verzichtet. Denn so wichtig die Photogramme von Bakterien und Protozoen für die rein wissenschaftliche Forschung, für Studien des Fachmannes bezüglich der Morphologie sind, so wenig bieten sie dem Anfänger oder dem Praktiker, der sich rasch im Bilde die markantesten Züge mikroskopischer oder makroskopischer Objekte einprägen will. Hier leistet die farbige Zeichnung in möglichst naturgetreuer Wiedergabe der Farben und Formen weit mehr. Und deshalb haben wir auch dem Buche farbige Zeichnungen, die größtenteils von dem wissenschaftlichen Zeichner Herrn Landsberg in Berlin angefertigt sind, beigegeben, und zwar dank dem Entgegenkommen des Verlages ziemlich zahlreiche. Einige Abbildungen sind in Anlehnung an die im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen veröffentlichten gezeichnet. Die Figuren 30 bis 34 und 45 sind nach Abbildungen aus dem vortrefflichen pathologisch-anatomischen Atlas von *Rumpel* und *Kast* gezeichnet worden, die Bilder 23, 70, 71, 74 und 110 entstammen dem nicht minder ausgezeichneten Atlas der Hautkrankheiten von *Jakobi*. Den Autoren der genannten Werke sind wir für die Erlaubnis der Benutzung dieser Abbildungen zu Dank verpflichtet.

Bei der immer mehr erkannten Bedeutung der Protozoen als Krankheitserreger sind diesen Mikroorganismen ein Kapitel für allgemeine Protozoenlehre und vier Kapitel für die wichtigsten Protozoenkrankheiten (Malaria, Trypanosen, Amöbendysenterie und Piroplasmen) gewidmet.

Von den Tierkrankheiten sind nur diejenigen ausführlich behandelt, die zugleich auch Menschenkrankheiten sind, während die Erreger der übrigen Tierseuchen nur kurz und unter besonderer Berücksichtigung ihrer allgemein interessierenden Eigenschaften oder wegen ihrer Beziehungen zur Immunitätslehre besprochen sind.

Bezüglich der Einteilung des Stoffes wäre zu bemerken, daß in den ersten 12 Kapiteln das allgemeine für Bakterien (Morphologie und Biologie), Infektion (Wesen, Spezifizität, Vererbung) und Immunität (Gesetze und Theorien) Gültige behandelt ist. In den folgenden Abschnitten (13—53) sind die einzelnen Infektionskrankheiten mit ihren Erregern in Form kurz gefaßter Monographien behandelt. Bei fast jeder derselben sind nach kurzer historischer Einleitung die Morphologie und

Biologie des Erregers, die Diagnose, die wichtigsten klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen, Epidemiologie, Prophylaxe und Serumtherapie dargestellt. Den Schluß des Werkes bildet ein Anhang mit den Vorschriften für Herstellung von Nährböden, Farblösungen und mit einer Zusammenstellung der wichtigsten Färbemethoden für Bakterien und Protozoen.

Möge das Buch das erfüllen, was wir damit erzielen wollten: einen möglichst zusammenfassenden Überblick über die skizzierten Wissensgebiete, deren Studium für den Medizinstudierenden wie für den Arzt heutzutage unentbehrlich ist, zu geben.

Der Verlagsbuchhandlung gebührt unser Dank für die vorzügliche Ausstattung des Buches.

Berlin, im April 1906.

Die Verfasser.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Da innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren die starke erste Auflage des vorliegenden Lehrbuches vergriffen war, dürfen wir wohl annehmen, daß eine zusammenfassende Darstellung der experimentellen Bakteriologie und ihrer Beziehungen zu den Infektionskrankheiten einem Bedürfnisse, namentlich auch bei Ärzten und Medizinalbeamten, entsprach. Um so mehr war es geboten, bei der Neubearbeitung des Stoffes alle inzwischen erzielten Fortschritte der Wissenschaft, soweit sie zu feststehenden Ergebnissen geführt hatten, zu berücksichtigen, den Charakter des Buches aber im Prinzip nicht zu verändern. Das Buch soll ein Lehrbuch, kein Nachschlagewerk sein und kann deshalb den Stoff nicht erschöpfend, wie ein Handbuch, behandeln. Die kritische Ausschaltung der Ergebnisse von Einzeluntersuchungen geringerer Bedeutung und nicht allgemein anerkannter Arbeiten einerseits und die Hervorhebung der grundlegenden und wichtigen Tatsachen allgemeiner Bedeutung andrerseits hat es zur Folge gehabt, daß weder die Nennung aller Autoren, die auf dem betreffenden Gebiete gearbeitet haben, noch die Zitierung aller Arbeiten möglich war. Um indessen demjenigen, der sich über die Forschungen auf einem Sondergebiete eingehender orientieren möchte, das Eindringen in die Literatur zu erleichtern, haben wir jeder Vorlesung kurze Literaturübersichten angefügt. Diese Angaben sind weder umfangreich, noch vollständig, sie enthalten vielmehr vorwiegend die einschlägigen Monographien, Lehrbücher, zusammenfassenden Referate und die Quellen der im Text zitierten grundlegenden Arbeiten.

Einige Kapitel mußten einer eingreifenden Umgestaltung oder Erweiterung unterzogen werden, so z. B. diejenigen über die Grundlagen der Desinfektion, die serum-diagnostischen Methoden, Typhus und Paratyphus, Ruhr, Pest, Maltafieber, Meningitis cerebrospinalis epidemica, Tuberkulose, Septicaemia haemorrhagica der Tiere, Schweinepest und Schweineseuche, Spirochätenkrankheiten, Pocken, Gelbfieber, Schlafkrankheit und Lyssa.

Neu hinzugekommen sind folgende Kapitel: „Allgemeines über Bakteriotherapie und Serumtherapie“ (Bedeutung der Opsonine und Bakteriotropine, Serumüberempfindlichkeit und Serumkrankheit), „Gasbrand“, „Kala-Azar“, „Kokzidien-Krankheiten“, „Ankylostomiasis“ und „Kritische Bemerkungen über die Ätiologie einiger Infektionskrankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind“.

Die Zahl der Abbildungen ist fast auf das Doppelte erhöht worden. Wir haben uns immer wieder davon überzeugt, daß gute Abbildungen dem Kursisten das Studium seiner mikroskopischen Präparate und dem Arzte, der, ohne selbst Präparate zur Hand zu haben, eine Vorstellung von den Mikroorganismen gewinnen will, das Verständnis des Textes wesentlich erleichtern.

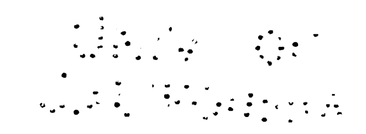
Der Verlagsbuchhandlung Urban & Schwarzenberg gebührt auch diesmal unser aufrichtiger Dank für die treffliche Wiedergabe der Bilder, die von den wissenschaftlichen Zeichnern Landsberg in Berlin und Matz in Bern meist nach Originalpräparaten ausgeführt sind, und für die vorzügliche äußere Ausstattung des Buches.

Möge das Werk dazu beitragen, das Interesse an der mikrobiologischen Erforschung der Infektionskrankheiten mehr und mehr zu verbreiten.

Bern und Metz, im Juni 1908.

Die Verfasser.

Inhaltsverzeichnis. — I. Band.



1. VORLESUNG.

Mikroskop und mikroskopisches Arbeiten.

Einleitung. An dem Mikroskop unterscheidet man das optische System und das Stativ. Das erstere, bestehend aus Objektiv- und Okularlinsen, ist an dem Stativ so angebracht, daß eine rasche und sichere Einstellung der Linsen auf das zu betrachtende Objekt ermöglicht wird. Am Stativ befindet sich ferner ein Beleuchtungsapparat, der es ermöglicht, das Objekt mit einem breiten Lichtkegel von großem Öffnungswinkel zu beleuchten.

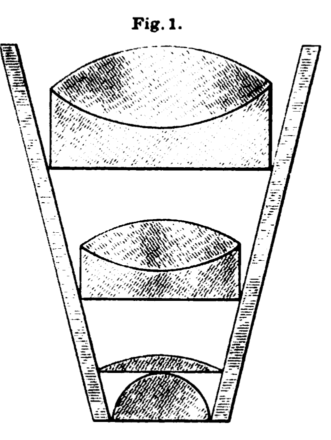
Die Lehre vom Mikroskop ist eine Wissenschaft für sich geworden. Nicht nur die rein technische Frage der Herstellung der verschiedenen Glassorten und die Kombination der Gläser zu einem Linsensystem erfordern heutzutage umfassende physikalische und chemische Spezialkenntnisse, sondern auch die theoretischen Grundlagen der Lehre vom Mikroskop haben seit den grundlegenden Untersuchungen von *Abbé* eine so komplizierte Gestaltung angenommen, daß es nur Fachmännern, die sich dauernd und speziell mit diesem Teile der Optik beschäftigen, möglich ist, einen sicheren Überblick über alle einschlägigen Fragen zu gewinnen. Es würde weit über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, auf die Einzelheiten der verschiedenen modernen mikroskopischen Systeme einzugehen, z. B. auf das Ultramikroskop und das Quarzmikroskop für photographische Aufnahmen mit ultraviolettem Licht. Auch würden hierzu die oft sehr komplizierten physikalischen Formeln herangezogen werden müssen, deren Verständnis eingehende mathematische und optische Detailkenntnisse voraussetzt. Hier können nur einige mehr praktische Gesichtspunkte und die gröbsten Umrisse der Lehre vom Mikroskop besprochen werden, deren Kenntnis für das praktische Arbeiten mit ihm unentbehrlich ist (s. Taf. **1**).

Immersionslinse. Der für bakteriologische Untersuchungen wichtigste Bestandteil der modernen Mikroskope ist die homogene Immersion. Das Prinzip der Immersion wurde in die mikroskopische Technik eingeführt durch *de Amici*, der Wasser als Immersionsflüssigkeit benutzte. Das Verdienst, die homogene Immersion, d. h. die Immersion der Linsen in Zedernöl zuerst zur Nutzanwendung gebracht zu haben, gebührt *Stephenson*. Der Grad der Vollkommenheit, wie er den heutigen guten Ölimmersionslinsen, namentlich dem apochromatischen Linsensystem innewohnt, ist allerdings erst erreichbar gewesen durch die Forschungen *Abbés*. Ihm gelang es auf

Grund genialer Berechnungen und Versuche, die Fehler der älteren Linsensysteme, wie sie bis 1886 konstruiert wurden, auf ein Minimum zu reduzieren, namentlich hinsichtlich der chromatischen Aberration, und ferner die Leistungen der von ihm erfundenen, optisch fast fehlerfreien Systeme (Apochromate) durch die Einführung eines neuen, nach ihm benannten Beleuchtungsapparates auf das Maximum zu steigern.

Die Immersion in Zedernöl wird homogen deshalb genannt, weil das Zedernöl den gleichen Brechungsindex wie Glas besitzt und daher eine optisch homogene Verbindung zwischen dem Glas, unter oder auf dem sich die Präparate befinden (Deckglas, Objektträger), und dem Linsensystem schafft. Denn auch die Einbettungsflüssigkeit der Präparate (Kanadabalsam) hat annähernd den gleichen Brechungsindex wie Zedernöl und Glas. Luft sowohl wie Wasser, durch die bei dem Trockensystem oder den Wasserimmersionen die Verbindung zwischen dem Deckglas und der Linse hergestellt wird, haben einen geringeren Brechungsindex als Glas und lenken daher die von dem Objekt kommenden Strahlen ab. Es kann demnach bei Wasserimmersionen und Trockensystemen nur ein viel kleinerer Kegel von Lichtstrahlen in die Objektivlinse gelangen als bei Ölimmersionen. Die in Fig. 2 gegebene schematische Zeichnung erläutert den Gang der Lichtstrahlen.

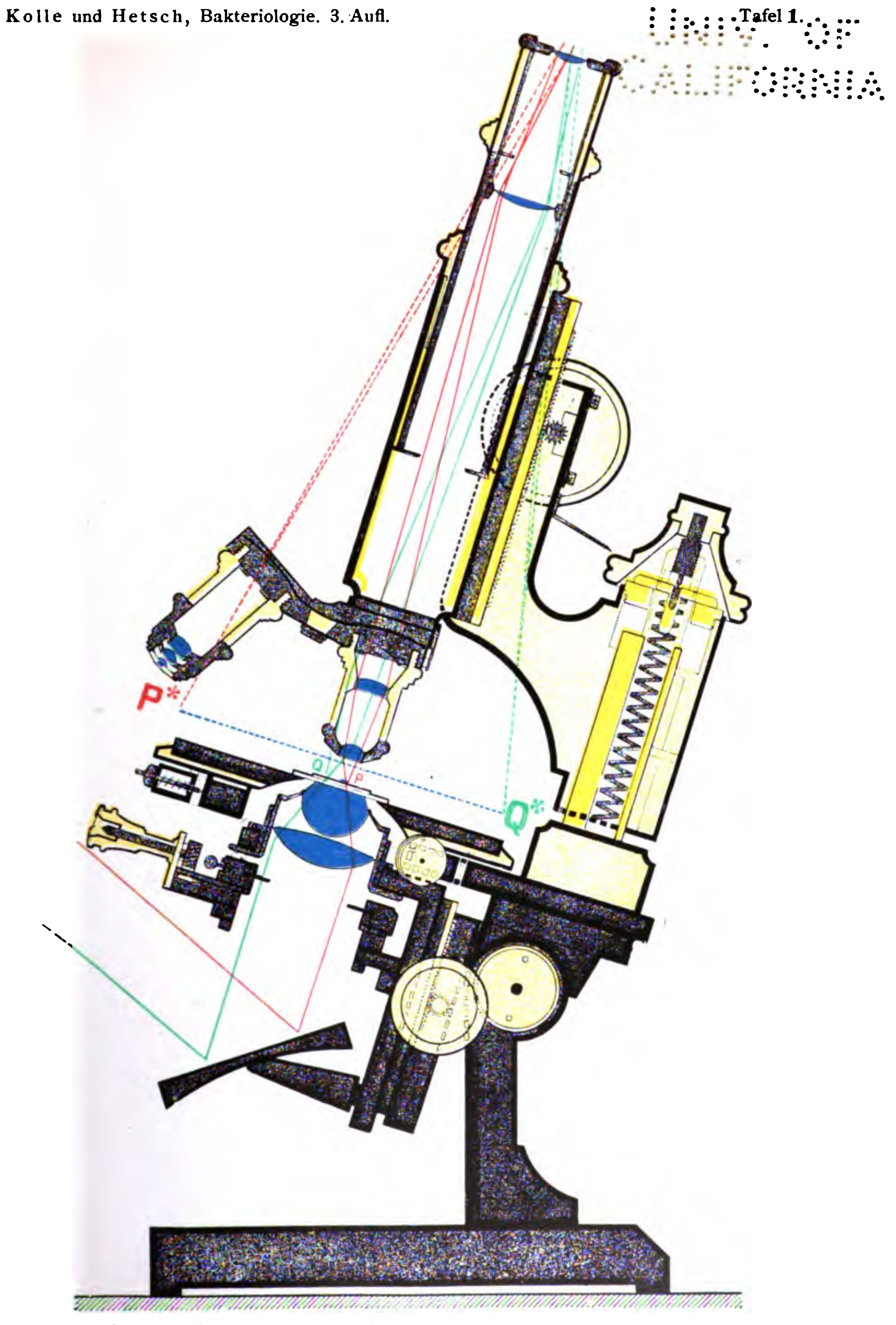
Fig. 1.



Schematischer Durchschnitt durch die Systeme einer Immersionslinse.

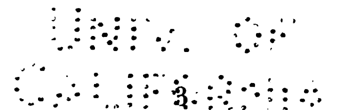
Apochromate und Achromate.

Die Objektivlinsen sind Systeme von Linsen verschiedener Form und Glasart, die optisch homogen miteinander verbunden und in dem Objektiv gefaßt sind. Die vollkommensten Systeme sind die Apochromate *Abbés*. Diese unterscheiden sich, wie *Czapski* in seiner „Theorie der optischen Instrumente" hervorhebt, von den gewöhnlichen Linsensystemen (Achromate, Aplanate) optisch wesentlich dadurch, daß bei ihnen erstens die sphärische Aberration nicht nur wie bei den gewöhnlichen Linsensystemen (s. Fig. 1) für eine einzige Farbe korrigiert ist, sondern immer für zwei verschiedene Farben des Spektrums, und ferner dadurch, daß stets drei verschiedene Farben des Spektrums in einem Punkt der Achse vereinigt werden. Durch die Erfüllung der letztgenannten zwei Forderungen, wodurch also eine hohe geometrische Vollkommenheit der Strahlenvereinigung erzielt wird, wird das sogenannte sekundäre Spektrum der gewöhnlichen Linsen vermieden. Die Apochromate liefern nicht nur scharfe Bilder für die Strahlen einer Farbe, sondern für alle Farben des Spektrums. Bezüglich der Korrektion der chromatischen Aberration ist noch zu bemerken, daß sie bei den Apochromaten in allen zentralen Zonen der Linsen erreicht ist. Bei den chromatischen Systemen ist die Farbenablenkung aber weder in der Mitte, noch am Rande der Linsen korrigiert, sondern nur in einer Zone. Und auch in dieser Zone vollkommener Farbenkorrektion wird ein Bildpunkt nur für zwei Farben erzielt, während bei den Apochromaten an allen Zonen des Systems eine Vereinigung von drei Farben in einem Punkte erzielt wird.



Querschnitt durch ein Mikroskop und Gang der Strahlen in schematischer Darstellung.
(Klischee von der Firma *E. Leitz* in Wetzlar zur Verfügung gestellt.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

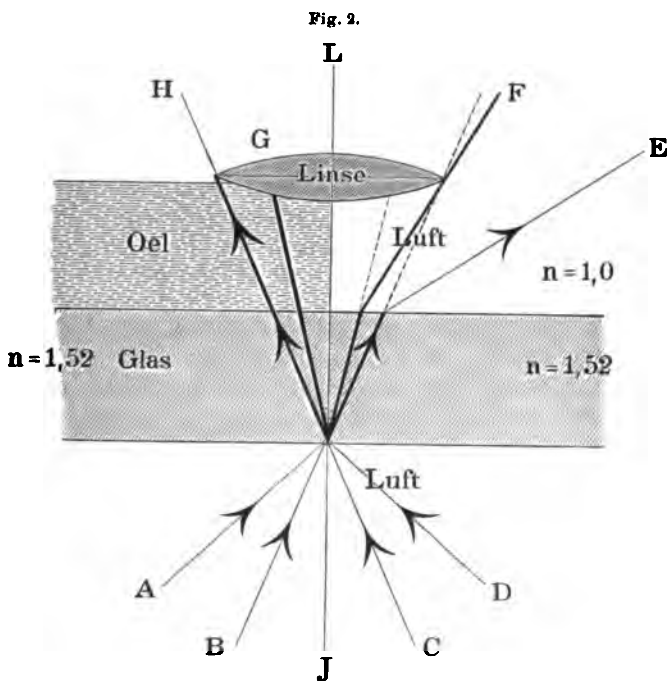


Hieraus ergeben sich für die Apochromate die Vorteile, daß die Bilder mikroskopischer Präparate fast im ganzen Sehfelde gleich scharf sind und die natürlichen Farben der Objekte unverfälscht wiedergegeben werden. Es ist allerdings nicht möglich, das Bild zu gleicher Zeit am Rand und in der Mitte der Linsen scharf zu sehen, denn die Bildfläche ist gekrümmt. Mit Hilfe der Mikrometerschraube muß derjenige Teil des Bildes, den man betrachten will, scharf eingestellt werden.


Apertur.

Die Strahlen, welche in die Objektivlinsen eintreten, bilden einen Kegel, der durch den Öffnungswinkel gemessen wird. Der Scheitel dieses Winkels liegt im Brennpunkt des Linsensystems; er muß, damit die Strahlen des Systems durchdringen können, natürlich kleiner sein als

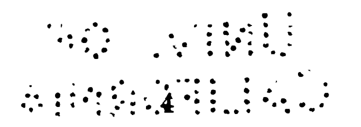
Fig. 2.



Ablenkung der Strahlen durch Luft, Glas und Öl.

180°. Die Kraft einer Linse, mikroskopisch kleine Dinge dem Auge oder der photographischen Platte sichtbar zu machen, d. h. aufzulösen, hängt nun einmal ab von der Größe des Öffnungswinkels der in die Objektivlinse eintretenden Strahlen und zweitens vom Brechungsexponenten. *Abbé* hat gezeigt, daß das Auflösungsvermögen eines Systems proportional ist einer bestimmten Beziehung des Öffnungswinkels und des Brechungsexponenten. Für diese Beziehung hat *Abbé* eine Formel gefunden und für sie zugleich den Ausdruck „numerische Apertur" eingeführt. Die numerische Apertur ist gleich 1·52 (Brechungsexponent des Glases) mal dem halben Sinus des Öffnungswinkels:

$$\text{numerische Apertur} = 1{\cdot}52 \sin \frac{\alpha}{2} \text{ (Fig. 2).}$$



Je größer der Öffnungswinkel ist, desto stärker ist dementsprechend die Auflösungskraft des Systems. Daher sind Trockensysteme und Wasserimmersionen ihres geringeren Öffnungswinkels wegen nicht imstande, dasselbe zu leisten, wie Ölimmersionen.

Es hat nun nicht an Versuchen gefehlt, die Leistungsfähigkeit der Objektivlinsen zu erhöhen. Diese hängt ab von dem Auflösungsvermögen der Linsen und der geometrischen Vollkommenheit der Strahlenvereinigung in den Bildpunkten. Durch die Konstruktion der Apochromate von *Abbé* ist bei nutzbarer Vergrößerung die Grenze der Auflösungsfähigkeit des Mikroskops erreicht. — Diese Grenze ist durch die Wellenlänge des benutzten Lichtes mitbedingt. Denn die Bildähnlichkeit mikroskopischer Objekte nimmt stark ab, sobald die Objekte sich in ihrer Größe der Länge der Lichtwellen erheblich nähern.

Eine stärkere Auflösung kann nur durch Licht von kürzerer Wellenlänge erzielt werden, als sie das gewöhnliche weiße Licht besitzt. Tatsächlich leistet blaues Licht mehr als das weiße, dessen gelbgrünliche Strahlen eine größere Wellenlänge haben.

Mikroskop für ultraviolettes Licht.

Sehr reich an blauen, violetten und ultravioletten Strahlen neben den sichtbaren sind die Funken einer Leydener Flasche. Unter diesen Strahlen, die sich mit Hilfe eines Prismas trennen lassen, haben die ultravioletten Strahlen starke Wirkungen auf die photographische Platte und können also so zur Gewinnung von Bildern der Objekte dienen. In den gewöhnlichen Mikroskopen wird von den kurzweiligen ultravioletten Strahlen zu viel absorbiert. Um nun für diese Zwecke ein brauchbares Mikroskop zu erzielen, mußten die Linsen aus einem Material hergestellt werden, das die ultravioletten Strahlen durchläßt. Bei dem von *Köhler* und *Rohr* konstruierten Mikroskop für ultraviolettes Licht sind die Objektivlinsen aus geschmolzenem Quarz geschliffen. Der Beleuchtungsapparat ist eine Kombination von Bergkristallinsen und Prismen, durch die aus dem Bilde des Funkens die ultravioletten Strahlen, und zwar nur eine schmale Linie des Spektrums (Magnesiumlinie, Wellenlänge 280 μ, und Kadmiumlinie, 275 μ) in die Objektivlinsen geworfen werden.

Auf diese Weise lassen sich theoretisch Feinheiten von Objekten auflösen und auf dem Umwege der photographischen Platte dem Auge sichtbar machen, welche das gewöhnliche Mikroskop nicht zeigen kann. Aber das Verfahren ist sehr umständlich und die scharfe Einstellung der Präparate schwierig. Durch weitere Verfolgung des Prinzipes gelingt es aber vielleicht, praktisch brauchbare Mikroskope mit noch viel größerem Auflösungsvermögen zu konstruieren.

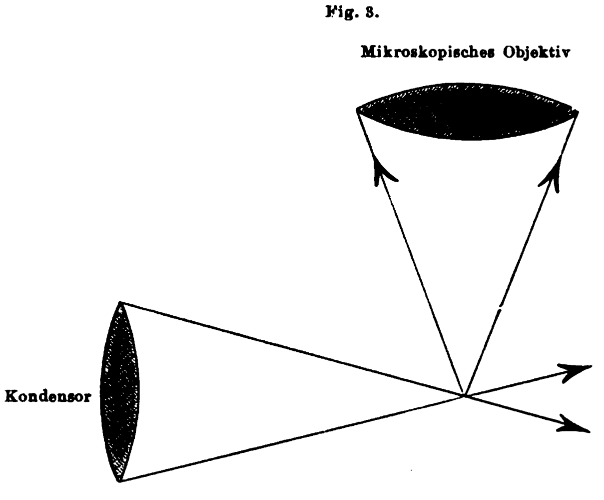
Ultramikroskop.

Während es sich bei dem eben beschriebenen Mikroskop um Erzeugung von wirklichen Bildern der Objekte handelt, werden bei dem sogenannten Ultramikroskop von *Siedentopf* nur die Abstände isolierter Teilchen sichtbar gemacht. Das Prinzip dieses Mikroskops beruht darauf, daß bei Dunkelfeldbeleuchtung, bei der die zentralen Strahlen durch eine Metallscheibe abgeblendet und nur die Randstrahlen wirksam sind, kleinste Teilchen selbstleuchtend gemacht werden. Dies geschieht, wenn in das zu untersuchende Objekt Strahlen senkrecht zur optischen Achse des Mikroskops mittelst eines Kondensors geschickt werden. *Siedentopf* drückt das Prinzip dieses Mikroskops gemeinverständlich in folgender Weise aus: „Bekanntlich werden Staub-

teilchen, die in einem abgeschlossenen Raum frei in der Luft schweben, sofort sichtbar, sobald ein Bündel Sonnenstrahlen durch einen Spalt hindurch in das dunkle Zimmer dringt und das beobachtende Auge in einer zu den Sonnenstrahlen annähernd senkrechten Ebene auf die dadurch erhellten Teilchen schaut. Verstärkt man Beleuchtung und Beobachtung durch Anwendung eines Kondensors und eines Mikroskopsystems in der dargestellten Anordnung, so hat man im Prinzip ebenfalls meine Methode skizziert" (Fig. 3).

Das Ultramikroskop hat, da es keine wirklichen geometrischen Abbildungen der Objekte liefert, für bakteriologische Zwecke keinen großen Wert. Zwar werden, obwohl das Auflösungsvermögen der Linsen nicht gesteigert ist, ultramikroskopische Teilchen mit Hilfe der ingeniösen Vorrichtung der Belichtung sichtbar gemacht, aber die Deutung der Bilder ist, weil nur die selbstleuchtenden und mit großen Diffraktionsräumen versehenen kleinsten Teilchen gesehen werden, außerordentlich schwierig.

Fig. 3.



Prinzip der Dunkelfeldbeleuchtung.

Es ist nicht möglich, an Mikroorganismen mehr morphologische Details nachzuweisen als mit den gewöhnlichen Mikroskopen oder noch unbekannte kleinste Lebewesen mit Sicherheit als solche im Ultramikroskop zu erkennen. Für die Untersuchung von gelösten oder kolloiden Stoffen aber mag dieses Mikroskop der Chemie gute Dienste leisten, da Abstände der Teilchen erkannt werden, die nicht viel größer sind, als die Wellenlänge des benutzten Lichtes beträgt.

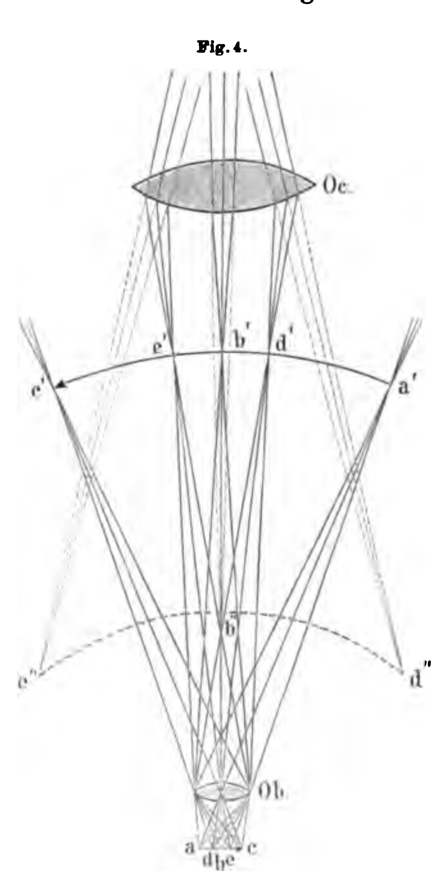
Wirkung des Mikroskops.

Die Objektivlinse entwirft ein reelles umgekehrtes Bild von dem Gegenstande, auf den sie eingestellt ist. Dieses umgekehrte reelle Bild kann auf einem Schirm aufgefangen oder mittelst Linsen (Okular) noch einmal vergrößert werden, bevor es in das menschliche Auge gelangt. Je weiter das Okular von der Objektivlinse entfernt ist, desto stärker ist die Vergrößerung. Die Lichtstärke nimmt mit dem Abstand zwischen Okular und Objektiv ab. Die den Mikroskopen für die einzelnen Linsensysteme und Okulare beigegebenen Vergrößerungstabellen, die mit Hilfe der Be-

rechnung gefunden werden, beziehen sich auf eine Sehweite von 250 *mm*, bei der die Tubuslänge meist 160 *mm* beträgt.

Okulare. Die Okulare bestehen aus zwei voneinander getrennten Linsensystemen (Fig. 4 u. 5). Die dem Objektiv zunächst gelegene Linse hat den Zweck, die divergenten Strahlen des reellen Bildes konvergent zu machen, damit ein größerer Teil derselben von der dem Auge des Beobachters zunächst liegenden Okularlinse aufgenommen werden kann. Diese letztere, eine plankonvexe Linse, macht die Strahlen noch stärker konvergent. Die gegen das Auge des Beobachters sich vereinigenden Strahlen werden dann von dem Auge in der umgekehrten Richtung projiziert und erzeugen so im Auge des Beobachters ein umgekehrt virtuelles Bild des Gegenstandes.

Fig. 4.



Gang der Strahlen durch ein einfaches Mikroskop. Nach *Frey*.

Die Okulare haben nicht nur den Zweck, die Bilder zu vergrößern, sondern sie dienen auch zur Korrektion von etwaigen Fehlern der Bilder. Selbst bei den Apochromaten sind nämlich in den außeraxialen Teilen des Sehfeldes Farbenfehler verblieben. Die Kompensationsokulare, die zu den Apochromaten gehören, sind absichtlich vermöge ihrer Konstruktion am Rande des Sehfeldes mit Farbenfehlern in entgegengesetztem Sinne und in dem gleichen Grade wie die Objektivlinsen ausgestattet. Es ist daher mit ihrer Hilfe möglich, diejenigen optischen Fehler, welche in dem von den Objektivlinsen erzeugten Bilde noch vorhanden sind, vollkommen zu kompensieren. Apochromate von *Zeiss* mit Kompensationsokularen liefern die vollkommensten farbenreinen Bilder, die überhaupt mit den modernen optischen Hilfsmitteln zu erzielen sind.

Abbés Beleuchtungsapparat. Von der Benutzung von Ölimmersionen untrennbar ist, wenn durchfallende Strahlen verwandt werden, die Anwendung des *Abbé*schen Beleuchtungsapparates. Dieser besteht aus dem Spiegel und dem *Abbé*schen Kondensor. Der Spiegel ist auf der einen Seite plan, auf der anderen hohlgeschliffen. Es gibt drei verschiedene Systeme des Kondensors, die sich in ihren Aperturen unterscheiden. Für das gewöhnliche bakteriologische Arbeiten kommen die Systeme 1·1 und 1·4, für photographische Zwecke diejenigen mit Luftschicht in Frage. Der Beleuchtungsapparat vereinigt die von einer künstlichen oder natürlichen Lichtquelle

kommenden Strahlen, mögen sie nun parallel oder konvergent auffallen, so, daß in der Ebene des zu untersuchenden Objektes ein Bild der Lichtquelle entsteht. Der Apparat ist so konstruiert, daß parallel in ihn von unten eintretende Strahlen unmittelbar über ihm zur Vereinigung gebracht werden, während konvergente Strahlen entsprechend höher zur Vereinigung gelangen. Um deshalb immer in dem stets am selben Ort befindlichen mikroskopischen Objekt ein Bild der Lichtquelle zu erzielen, ist es notwendig, daß der *Abbé*sche Apparat verstellbar ist.

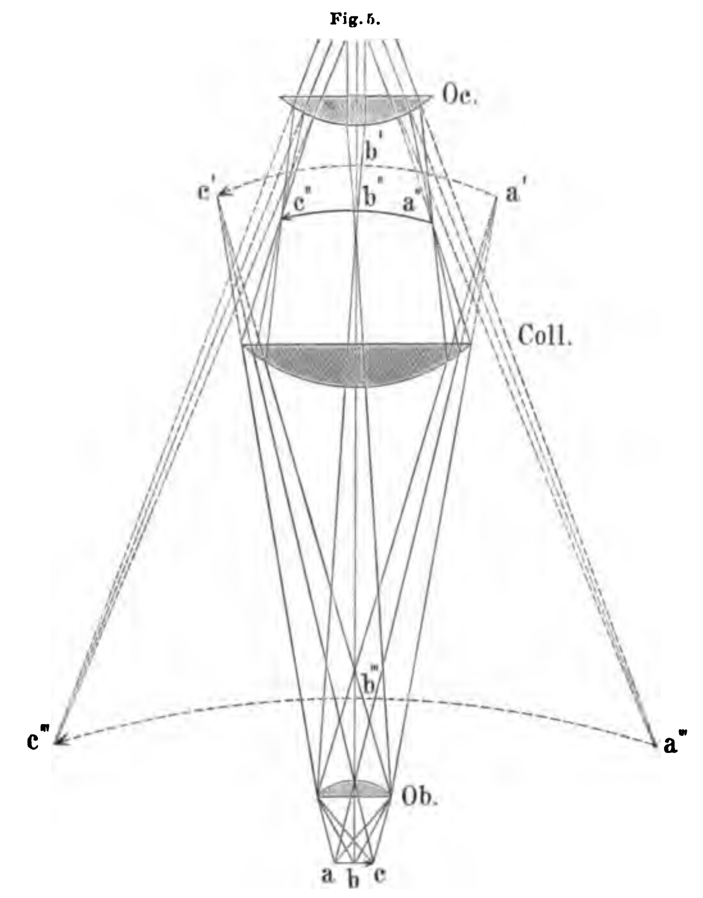
Die Strahlen, die aus dem *Abbé*schen Apparat austreten, bilden, gleichviel ob sie konvergent oder parallel in ihn eintraten, stets einen Kegel mit sehr großem Öffnungswinkel, wie aus umstehender Figur ersichtlich ist (Fig. 6). Der Scheitel dieses stumpfen, etwa 120° betragenden Winkels liegt in der Ebene des Präparates. Bei voller Ausnutzung des Kondensors, d. h. also ohne Abblendung der Randstrahlen, wird das Objekt so vom Licht überflutet, daß bei ungefärbtem Präparat das Strukturbild stark verschwindet, ausgelöscht wird. Vortrefflich kann man diese Auslöschung des Strukturbildes an einem ungefärbten Schnitt von tierischem Gewebe beobachten, in dem bei Benutzung des vollgeöffneten *Abbé*schen Apparates, also bei maximaler Beleuchtung, Einzelheiten der Struktur dem Auge verborgen bleiben. Selbst dem geübtesten Beobachter ist es nicht möglich, die Form der einzelnen Zellen, deren Konturen, die Interzellularsubstanz zu unterscheiden. Der Grund für diese Erscheinung ist darin zu suchen, daß alle genannten Objektteile sich nicht durch ihre Färbung, sondern nur durch ein verschieden starkes Lichtbrechungsvermögen unterscheiden. Die Konturen der Zellen, elastischen Fasern usw. können also nur durch Diffraktionserscheinungen der Strahlen an ihren Grenzen sichtbar werden. Der aus dem *Abbé*schen Kondensor kommende Lichtkegel verhindert aber die Entstehung von Diffraktion, indem die einander gegenüberliegenden Strahlenbündel sich in ihren Diffraktionswirkungen gegenseitig paralysieren. Das Strukturbild, das also tatsächlich durch den *Abbé*schen Apparat ausgelöscht ist, tritt sofort zutage, sobald die Wirkung der Randstrahlen des *Abbé*schen Kondensors durch Einführung einer Blende ausgeschaltet wird. Je enger die Irisblende geschlossen wird, desto mehr kommt nur der zentrale Strahlenkegel mit kleinem Öffnungswinkel zur Wirkung; es entstehen an den Grenzen der einzelnen Teile des Objektes Diffraktionsräume, wodurch das Strukturbild sichtbar wird. Ein gefärbtes Präparat wird bei Verwendung des vollen Beleuchtungskegels an Übersichtlichkeit und Hervortreten der Details gewinnen, wenn einerseits die Konturen der ungefärbten Teile ausgelöscht werden und andrerseits die stärker gefärbten Teile (z. B. Zellkerne, Bakterien, Zellmembranen) besonders hervortreten. Durch die Benutzung der Randstrahlen des *Abbé*schen Apparates, also ohne Abblendung und bei maximaler Beleuchtung wird dieser Zweck am besten erreicht werden. An den stärker gefärbten, gewissermaßen klumpigen Teilen wird ein um so differenzierteres Bild erzeugt, je mehr Licht durch den *Abbé*schen Apparat in die Ebene des Objektes dringt.

Gang der Strahlen.

Der Gang der Strahlen gestaltet sich folgendermaßen:

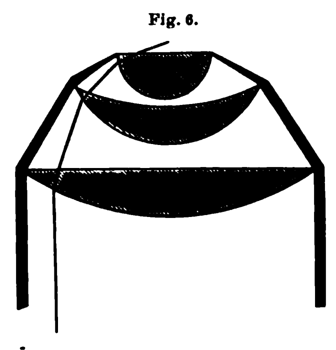
Von dem Objekt *a b c* (s. Fig. 5) würde das reelle umgekehrte Bild *a' b' c'* entstehen, wenn der Gang der Strahlen nicht durch die Kollektivlinse

Fig. 5.



Wirkung der Kollektivlinse. Nach *Frey*.

Fig. 6.



Gang der Strahlen durch den *Abbe*schen Kondensor.

unterbrochen würde. Durch letztere werden sie aber in $a'' b'' c''$ zur Vereinigung gebracht und so entsteht das umgekehrte reelle Bild $a'' b'' c''$. Dieses reelle Bild wird mit der dem Auge am nächsten liegenden Linse betrachtet, d. h. die von $a'' b'' c''$ ausgehenden Strahlen werden nach der Achse zu gebrochen. Das Auge sieht die Strahlen dann nicht so, als ob sie von $a'' b'' c''$ ausgingen, sondern von $a''' b''' c'''$ und projiziert das virtuelle Bild in diesem Abschnitt des Raumes. Durch die Kollektivlinse wird also das Gesichtsfeld vergrößert.

An der Stelle, an welcher das reelle, von der Kollektivlinse entworfene Bild entsteht, ist in vielen Okularen eine kleine Scheibe angebracht. Durch Auflegen eines Stückchens durchsichtigen Papiers auf diese Scheibe kann man sich das reelle Bild jederzeit sichtbar machen.

Das Schema zeigt, wie mit der Verlängerung und Verkürzung des Tubus die Vergrößerung stärker oder geringer wird. Denn mit der Entfernung der Kollektivlinse von der Objektivlinse nehmen die Abstände der Vereinigungspunkte der Strahlen von der optischen Achse zu, d. h. das Bild wird größer.

Untersuchung bei Dunkelfeldbeleuchtung.

Nicht zu verwechseln mit der Dunkelfeldbeleuchtung, wie sie durch Abblendung an der Objektivlinse für die Zwecke der ultramikroskopischen Untersuchung nach *Siedentopf* erreicht wird, ist die einfache Dunkelfeldbeleuchtung mit Hilfe von Spiegelkondensoren. Bei dieser Art der Herstellung eines Dunkelfeldes erfolgt die Abblendung im Immersionskondensor. Nach *Jentzsch* und *Siedentopf* sind drei Konstruktionen besonders brauchbar:

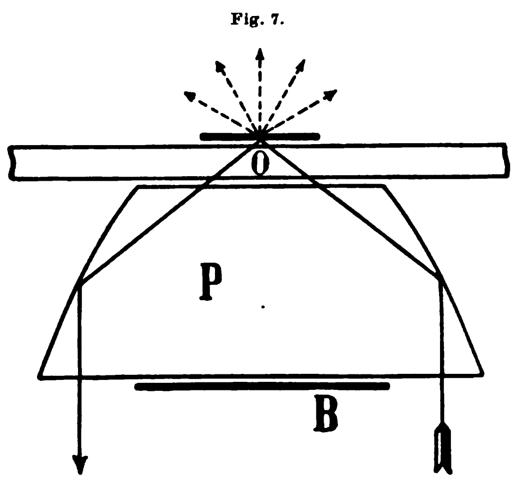
1. das Paraboloid von *Wenham* (1856), von *Siedentopf* und *Zeiss* 1904 und 1907 konstruiert;

2. die Konstruktion von *Stephenson* (1879), die eine konkave Kugelzone, verbunden mit einer Ebene, benutzt und 1906 von *Heimstädt & Reichert* ausgeführt wurde;

3. das bisphärische System von *v. Ignatowsky,* das eine Verbindung einer konvexen mit einer konkaven Kugelzone benutzt und seit 1909 von *Leitz*-Wetzlar ausgeführt wird.

Die Irisblende muß dabei völlig geöffnet sein. Als Lichtquelle wählt man am zweckmäßigsten das Licht einer Gasglühlampe, das man durch eine mit Kupfervitriollösung gefüllte Kugel fallen läßt. Dieses wird mit Hilfe des Planspiegels, der mit Licht auch an den Randpartien vollkommen erfüllt sein muß, in das Paraboloid bzw. in den ganz nach oben gestellten *Abbé*schen dreilinsigen Kondensor (am besten mit normaler Apertur 1·4) und von dort in den Spiegelkondensor und von dort das Präparat geworfen, nachdem zwischen Kondensor und Objektträger durch Öl eine homogene Verbindung hergestellt ist. Es sind möglichst dünne und gut gereinigte Objektträger zu verwenden, die Deckgläser müssen ebenfalls besonders sorgfältig gereinigt und möglichst dünn sein. Das Präparat wird mit starken Trockensystemen, am besten Apochromaten betrachtet. Ungefärbte Gegenstände, wie Bakterien und Zellbestandteile, zeigen dann hellleuchtende Konturlinien, durch die sie sofort dem Auge auffallen. Selbst ganz feine Mikroben, z. B. die Syphilisspirochäten, können mittelst dieser Methode leicht und sicher aufgefunden werden.

Fig. 7.



Strahlengang im Paraboloidkondensor nach *Siedentopf.*

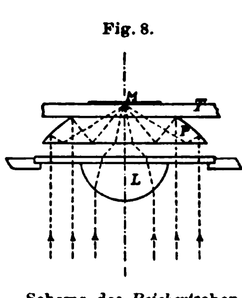
Der Paraboloidkondensor ist sphärisch besser korrigiert, als der gewöhnliche Kondensor, und ist frei von Farbenfehlern, weil die Strahlen nicht

durch Brechung, sondern durch Spiegelung gesammelt und daher vollständig vereinigt werden. Die Strahlen gehen, wie Fig. 7 zeigt, durch den Kondensor *P*, einen plankonvexen Glaskörper, dessen konvexe Krümmung ein Rotationsparaboloid darstellt, und werden im Fokus des Paraboloids am oberen Rande des Objektträgers *O* reflektiert, sobald sich Luft darüber befindet. Der Punkt *O* ist zugleich der Ort, von dem abgebeugte Strahlen ausgehen. Diese sind bestimmt zum Eintritt in die Objektivlinse des Mikroskops. Es können bei dieser Dunkelfeldbeleuchtung nur Strahlen von der normalen Apertur 1·1—1·4 zur Wirkung kommen, denn die zentrale Blende hält alle Strahlen von 0—1·1 Apertur zurück, und alle Strahlen, welche größere Apertur haben als 1·4, gelangen nicht im Fokus des Paraboloides zur Reflexion. Wenn die Blende *B* gut zentriert ist, fehlen alle farbigen Beugungsränder im Bilde.

Der Paraboloidkondensor kann an jedem Mikroskop an Stelle des gewöhnlichen Kondensors angebracht werden, wenn die Schiebhülse des letzteren die übliche Weite von 36·8 *mm* besitzt. Nachdem der Kondensor mit seiner oberen Fläche direkt an der Tischfläche des Mikroskops geschoben ist, wird mit Öl eine kontinuierliche Verbindung zwischen Objektträger und Kondensor hergestellt. Die Objekte werden auf dünnen Objektträgern in Öl eingebettet und mit einem mittelstarken oder starken Trockensystem, das mittelst einer Zentriervorrichtung am Tubus eingeschraubt ist, untersucht. Die Kompensationsokulare müssen stark sein. Als Lichtquelle dient Gasglühlicht oder elektrisches Bogenlicht, das durch eine Schusterkugel auf den planen Mikroskopspiegel geworfen wird.

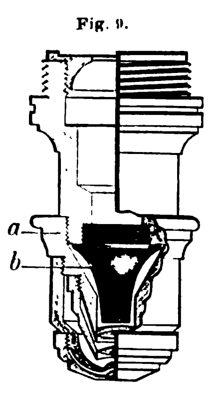
Der *Reichert*sche Spiegelkondensor (Fig. 8) besteht aus einer plankonvexen Linse *P*, deren gekrümmte Fläche in der Mitte parallel der Planfläche abgeschliffen ist. Es entstehen dadurch zwei Planflächen. Die gekrümmten Teile sind versilbert. Dadurch, daß eine zentrale Blende vor der Linse *P* angebracht ist, können nur die beiden äußeren, in der Fig. 8 gezeichneten Strahlenpaare auf die versilberte Fläche gelangen. (Die Linse *L* in der Zeichnung muß durch die eben angeführte Blende ersetzt gedacht werden.) Die Strahlen treffen unter so stumpfen Winkeln in der Präparatebene zusammen, daß sie, bei Benutzung von Trockenobjektiven wenigstens, total nach abwärts reflektiert werden. Nur bei Benutzung von Immersionsobjektiven dringt ein Teil der Strahlen aus dem Objekt in das Objektiv ein. Dort müssen sie, damit der Beobachter durch kein direktes Licht geblendet werde, durch eine im Innern des Objektivs angebrachte rohrähnliche Randblende (Fig. 9) zurückgehalten werden. Die äußeren Strahlen des Beleuchtungsbündels, die vom Mikroskopspiegel in den Kondensor gelangen, haben die numerische Apertur 0·85 bis 1·4 und

Fig. 8.



Schema des *Reichert*schen Kondensors.

Fig. 9.



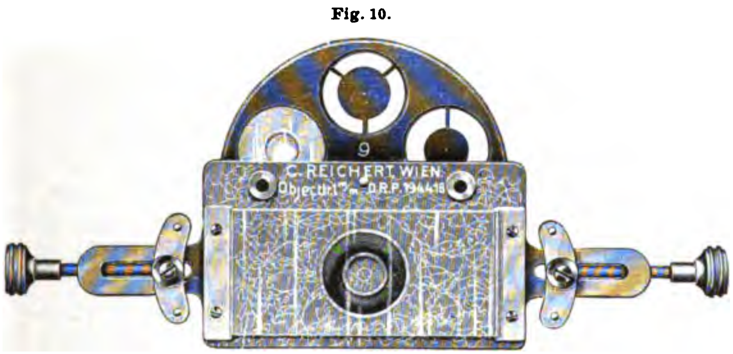
Objektiv *(a)* mit Randblende *(b)*.

werden in einem zwischen Deckglas und Objektträger gelegenen Punkt *M* konzentriert.

Außer diesem Dunkelfeldkondensor hat die Firma *C. Reichert* noch einen sogenannten Universalkondensor konstruiert (Fig. 10), der neben der Dunkelfeldbeleuchtung noch die gewöhnliche mit durchfallendem Licht gestattet. Das wird dadurch erreicht, daß mit Hilfe einer Drehscheibe eine Linse *L* (Fig. 8) an Stelle der Zentralblende vor die Spiegellinse *P* gebracht werden kann. Diese Linse *L* hat eine numerische Apertur von 0·6, die Spiegellinse *P* eine solche von 0·85 bis 1·4, sodaß in dem beleuchteten Strahlenbündel die Strahlen von der Apertur 0·6 bis 0·85 fehlen. Dieser Umstand bedingt nur eine geringere Helligkeit bei Benutzung von Trockenobjektiven.

Die Drehscheibe des Universalkondensors trägt außer der Vorschaltlinse noch eine Reihe verschieden großer Zentralblenden, wodurch

Fig. 10.



Universalkondensor.

es möglich ist, die Lichtzufuhr der Intensität der Lichtquelle und dem Charakter des Objektes entsprechend abzustufen.

In der Praxis hat sich die Dunkelfeldbeleuchtung für die Untersuchung von Bakterien und Protozoen, namentlich auch beim Aufsuchen der Spirochaeta pallida, sehr bewährt. Ähnliche Leistungen wie dem Dunkelfeld sind der *Burri*schen Tuschemethode zuzuerkennen, bei der die Objekte ungefärbt und heller leuchtend auf einem dunklen Grunde erscheinen. Diese Methode wird im „Anhang“ noch eingehender besprochen werden.

Das Ultramikroskop hat im Gegensatz zu den genannten Systemen wenig praktische Bedeutung erlangt. Für die Auffindung ultramikroskopischer Mikroben leistet es wenig oder nichts, weil es mit ihm nicht gelingt, morphologische Elemente sicher zu erkennen oder zu identifizieren. Während das Dunkelfeld und die *Burri*sche Methode das gefärbte Präparat vielfach ersetzen oder ergänzen und bei manchen Mikroorganismen sogar übertreffen können, steht das Ultramikroskop bezüglich morphologischer Details weit hinter den gewöhnlichen Immersionssystemen zurück.

Praktische Winke.

Um das mikroskopische Sehen gut zu erlernen und zu beherrschen, bedarf es großer Übung und unausgesetzter Kritik bei der Deutung mikroskopischer Bilder. Eine theoretische Anleitung hierzu ist schwer zu

geben. Das Studium mikroskopischer Präparate, nicht nur von Schnitten, sondern auch von Bakterienpräparaten, ist keine rein technische oder mechanische Aufgabe, sondern eine geistige Arbeit, zu deren Bewältigung nicht nur das Auge, sondern auch das Sehzentrum erzogen werden muß. Eine große Hilfe bei dieser Aufgabe leistet das Zeichnen mikroskopischer Objekte, wobei ebenso wie beim Mikroskopieren überhaupt beide Augen offen zu halten sind, und die Mikrophotographie. Für beide Methoden ist die Beherrschung der mikroskopischen Technik unerläßlich. Die Einstellung und Regulierung der Beleuchtung, die Benutzung der Blende, die Wahl der Vergrößerung und der Lichtquelle sind von großer Bedeutung für die Feinheit und Güte der erzielten Bilder. Nur durch Erfahrung und praktische Betätigung läßt sich die Technik beherrschen. Im folgenden soll indessen auf einige besonders wichtige Punkte noch hingewiesen werden.

Die optischen Systeme, deren Prinzipien eben besprochen sind, können nur dann zur vollen Ausnutzung gebracht werden, wenn sie an zweckentsprechenden Stativen angebracht sind.

Die Stative müssen gut gearbeitet sein, um den genannten Zweck zu erfüllen. Von manchen Firmen werden sie neuerdings geradezu luxuriös ausgestattet, wodurch allerdings der Preis des ganzen Mikroskops, bei dem es doch in erster Linie auf die Güte der Linse ankommt, sehr verteuert wird. Deshalb haben nicht nur die auf dem Gebiete der mikroskopischen Optik führende Firma *Zeiss*, sondern auch andere bekannte und bewährte Mikroskopwerkstätten, wie *Leitz, Seibert, Winkel, Hartnack, Reichert* neuerdings versucht, die Stative möglichst einfach zu gestalten.

Fig. 11.

Neuere brauchbare Stativform des Mikroskops (Mikrometerschraube unten).

Der Tisch sollte an allen Stativen, die für bakteriologisch-mikroskopische Arbeiten in Frage kommen, nicht zu klein gewählt werden, damit bei Untersuchung von Bakterienkulturen in sogenannten Petrischalen eine Verschiebung des Objektes möglich ist, ohne daß die Schalen herunterfallen. Ist eine länger dauernde Beobachtung lebender Mikroorganismen bei höheren Temperaturen (37° C) notwendig, so kann man entweder das ganze Stativ mit einer Wärmevorrichtung umgeben oder einen sogenannten „heizbaren Objekttisch“ benutzen. Als Revolvervorrichtung wird am besten eine solche gewählt, die für das Wechseln von nur 2 Objektiven eingerichtet ist. Bei der Betrachtung von Kulturen in Petrischalen sind die dreiteiligen Revolver sehr störend, weil man bei der Verschiebung der Kulturen mit den Linsen immer an den Rand der Glasschale anstößt. Zum Einstellen der Linsen dienen zwei Schraubvorrichtungen, die an dem ausziehbaren Tubus angebracht sind. Die grobe Einstellung des Tubus wird stets mit dem sogenannten groben Trieb vorgenommen,

während die feinere Einstellung mittelst der Mikrometerschraube besorgt wird. Bei den neueren Stativen befindet sich letztere unterhalb des groben Triebes und wird in gleicher Richtung wie dieser bedient (Fig. 11), während sie früher oberhalb angebracht war und um eine senkrechte Achse gedreht wurde (Taf. 1).

Für das bakteriologische Arbeiten genügen folgende Linsen: eine homogene Ölimmersion (Zeiss' Apochromat 2 *mm* oder Achromat $^1/_{12}$, Leitz $^1/_{12}$) und eine schwache Vergrößerung Zeiss AA aa und Leitz III, sowie 2 Okulare Zeiss II und IV, Leitz I und IV. Zur Beurteilung feinerer histologischer Einzelheiten bei der Untersuchung von Gewebsschnitten ist ein stärkeres Trockensystem zu verwenden, und zwar Zeiss DD dd oder Leitz VII.

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß durch das Okular nur dasjenige gezeigt oder vergrößert werden kann, was bereits in Form eines reellen Bildes von den Objektivlinsen dargestellt ist. Es ist ein weit verbreiteter Irrtum, anzunehmen, daß man durch Benutzung von stark vergrößernden Okularen sich mehr Details eines mikroskopischen Bildes verschaffen kann. Man kann wohl das von den Objektivlinsen entworfene Bild durch stärkere Okulare größer darstellen, als bei Benutzung von schwachen Okularen; will man aber mehr Details erzielen, so ist das nur möglich durch Verwendung leistungsfähigerer, d. h. stärker auflösender Objektivsysteme. Für das mikroskopische Arbeiten empfiehlt es sich, mit stark auflösenden Objektiven und schwachen Okularen zu arbeiten. Man hat den Vorteil, daß man lichtstärkere Bilder erhält und um so größere Teile des Gesichtsfeldes zu gleicher Zeit überblickt, je schwächer die Okulare sind. Für die Durchmusterung von Blutpräparaten und Schnitten sind besondere Okulare angegeben worden von sehr schwacher Vergrößerungskraft. Diese sogenannten „Sucherokulare“ ermöglichen es, große Teile des Gesichtsfeldes innerhalb kürzerer Zeit abzusuchen. Für Messungen dienen die „Meßokulare“, bei denen eine Meßskala eingeritzt ist.

Vielfach wird von ungeübten und geübten Mikroskopikern außer acht gelassen, den *Abbé*schen Beleuchtungsapparat einzustellen. Dieser ist bei Benutzung von diffusem Tageslicht oder Lichtstrahlen, die von einer mehr als 6 *m* entfernten Lichtquelle herkommen, bis oben hin an das mikroskopische Präparat heranzuschrauben, während bei Benutzung von konvergenten Lichtstrahlen das Linsensystem entsprechend weiter nach unten gebracht werden muß. Überall, wo der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat zur Untersuchung gefärbter Objekte, um morphologische Feinheiten an gefärbten Präparaten zu studieren, angewandt wird, muß das Prinzip der maximalen Belichtung angewandt werden.

Es ist also bei der Untersuchung gefärbter Präparate die Regel nie außer acht zu lassen: bei Benutzung von parallelen Strahlen: Planspiegel, Irisblende vollkommen geöffnet, Abbé ganz hoch gestellt; bei Benutzung von konvergenten Strahlen (künstliche Lichtquelle näher als 6 *m*): Planspiegel, Irisblende ganz offen, der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat so gestellt, daß ein Bild der Lichtquelle in dem Objekt entsteht.

Bei Untersuchung von ungefärbten Objekten (Plattenkulturen, hängende Tropfen) sind, wenn es sich um die Erzeugung eines Strukturbildes handelt, die Randstrahlen des *Abbé*schen Beleuchtungsapparates soviel wie möglich auszuschalten, daher Benutzung der Irisblende. Wenn

künstliches Licht mit konvergenten Strahlen benutzt wird, empfiehlt sich die Benutzung des Hohlspiegels. Die Weite der Blende und die Stellung des Kondensors muß den Zwecken entsprechend reguliert werden.

Zur Untersuchung der Bakterien unter dem Mikroskop mittelst der Immersion werden vor allem zwei Methoden benutzt: 1. die Untersuchung der ungefärbten Bakterien im hängenden Tropfen und 2. der gefärbten Bakterien in Deckglaspräparaten und Schnitten.

Der hängende Tropfen dient dazu, die Mikroorganismen in ungefärbtem Zustande zu untersuchen, und zwar unter Verhältnissen, unter denen mit Sicherheit die Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit der Bakterien festgestellt werden kann. Der hängende Tropfen stellt eine kleine „feuchte Kammer" dar, in welcher der Tropfen mit den Bakterien an dem Deckglase hängt. Weil eine Verdunstung an der Oberfläche des Tropfens in nennenswertem Grade nicht stattfindet, fehlen die Flüssigkeitsströmungen, die stets vorhanden sind, wenn man Bakterien in Flüssigkeit untersucht, die sich zwischen Deckglas und Objektträger befindet. Die Herstellung des hängenden Tropfens und seine Betrachtung im Mikroskop geschieht in folgender Weise: Auf ein Deckgläschen wird ein kleines Tröpfchen Wasser oder Bouillon gebracht; es darf nicht zu groß sein und muß möglichst flach ausgebreitet werden. In dieses Tröpfchen Flüssigkeit wird eine kleine Menge der Bakterienmasse oder des zu untersuchenden Materials mittelst einer Platinnadel gebracht und gleichmäßig verteilt. Das so beschickte Deckgläschen wird nun mit der Fläche nach unten auf einen hohlen Objektträger gelegt, sodaß der Tropfen sich in dessen Höhlung befindet. Die Ränder der Objektträgerhöhlung werden vorher rings mit Vaseline bestrichen, sodaß nach Andrücken des Deckgläschens ein völliger Verschluß entsteht und eine Verdunstung des Tröpfchens unmöglich ist. Der Objektträger wird nun auf den Objekttisch des Mikroskops gebracht und zunächst mit schwacher Vergrößerung, nachdem der *Abbé*sche Beleuchtungsapparat ausgeschaltet und die Irisblende mit Konkavspiegel eingeschaltet ist, der Rand des Tropfens eingestellt. Dann wird ein Tröpfchen Öl auf die Oberfläche des Deckgläschens gebracht und nun die Ölimmersion eingeführt. Die Irisblende wird auf die richtige Weite gestellt und unter Benutzung der Mikrometerschraube langsam der Rand des Tropfens scharf eingestellt.

Anfänger haben meist ziemliche Schwierigkeiten bei der Untersuchung des hängenden Tropfens mit starken Systemen. Man muß sich auf die Methode einüben, da sie beim bakteriologischen Arbeiten fast täglich gebraucht wird und bei der Untersuchung von Mikroorganismen geradezu unentbehrlich ist.

Die Einstellung des gefärbten Präparates ist verhältnismäßig leichter. Die Herstellung eines gefärbten Präparates vollzieht sich in folgender Weise: Auf ein Deckgläschen, das mit *Cornet*scher Pinzette gefaßt wird, bringt man ein kleines Tröpfchen Wasser. In diesem werden die Bakterien mit der Platinnadel verteilt, und dann das Tröpfchen auf der Oberfläche des Deckgläschens langsam und vorsichtig verrieben. Die entstandene dünne Flüssigkeitsschicht, die das Untersuchungsmaterial in gleichmäßiger Verteilung enthält, läßt man dann an der Luft antrocknen. In analoger Weise verfährt man, wenn man flüssige Kulturen, Blut oder Gewebssaft ausstreicht. Nach dem Trocknen der Flüssigkeitsschicht, dem sogenannten Lufttrockenwerdenlassen, werden die Deck-

gläschen in der Flamme des Bunsenbrenners oder in einer Spiritusflamme durch mehrmaliges langsames Durchziehen fixiert. Nach der Fixierung, die auch durch Alkohol, Äther oder andere Mittel erreicht werden kann, erfolgt die Färbung. Hier kommen die verschiedensten Verfahren, wie aus der Beschreibung der Färbungsmethoden und Vorschriften für die Färbung (s. Anhang) zu ersehen ist, in Frage. Nach dem Abschluß jeder Färbung erfolgt die gründliche Abspülung der Präparate in Wasser. Man trocknet die Deckgläschen zwischen zwei Lagen Fließpapier und untersucht sie dann, nachdem sie mit der bestrichenen Seite nach unten in Zedernöl oder Kanadabalsam auf einem Objektträger eingebettet sind. Man kann die Untersuchung auch vornehmen, indem man zwischen Objektträger und Deckglas einen Tropfen Wasser verbringt; dabei muß man sich aber vor Augen halten, daß in diesem Medium alle Bakterien, weil sie quellen, erheblich größer aussehen als in Zedernöl oder Kanadabalsam, wo sie ja infolge der Trocknung geschrumpft sind. Der Kanadabalsam hat als Einschlußmittel alle anderen Verfahren verdrängt. Er darf vor allem keine Säure enthalten, wie dies bei schlechtem Kanadabalsam leider häufig vorkommt; denn die Säuren tragen zur Entfärbung der Dauerpräparate bei. Eingedickter Kanadabalsam darf nur mit Xylol, in dem er löslich ist, verdünnt werden.

Nach jeder Benutzung ist die Ölimmersionslinse, bevor das Mikroskop fortgestellt wird, von dem anhaftenden Ölreste zu reinigen. Es geschieht dies am zweckmäßigsten durch ein mit Xylol wenig befeuchtetes weiches Lederläppchen oder ein feines Leinenläppchen. Daß hierbei, wie überhaupt bei dem Hantieren mit den Objektiven, Lädierungen der Frontlinsen peinlichst zu vermeiden sind, bedarf kaum der Erwähnung.

Literatur.

R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878.
Hager-Mez, Das Mikroskop und seine Anwendung. Berlin, Springer, 1904.
Stephenson, Journ. of the microscop. Science, 1878.
Abbé, Sitzungsberichte der med.-naturwissensch. Gesellschaft zu Jena, 1879.
Czapski, Theorie der mikroskopischen Instrumente nach *Abbé.* Breslau 1893.
R. Frey, Das Mikroskop. Leipzig 1877.
R. Koch, Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1877.
Köhler & Rohr, Mikroskopie mit ultraviolettem Licht. Veröff. der Zeiss-Werke.
Siedentopf, Über die physikalischen Prinzipien der Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen. Berliner klin. Wochenschr., 1904.
Siedentopf, Ultramikroskopische Literatur in Zeitschr. f. Chemie und Industrie der Kolloide, Bd. 1, Heft 6, 1906, und Heft 9, 1907.
Siedentopf & Zsigmondy, Annalen der Physik, 1903, Bd. 10 (4. Folge).
Zimmermann, Das Mikroskop. Leipzig und Wien 1895 (Deuticke).
Jentzsch, Über Dunkelfeldbeleuchtung. Verhandlungen der Deutschen physikalischen Gesellschaft, III. Jahrgang, Nr. 22.

2. VORLESUNG.

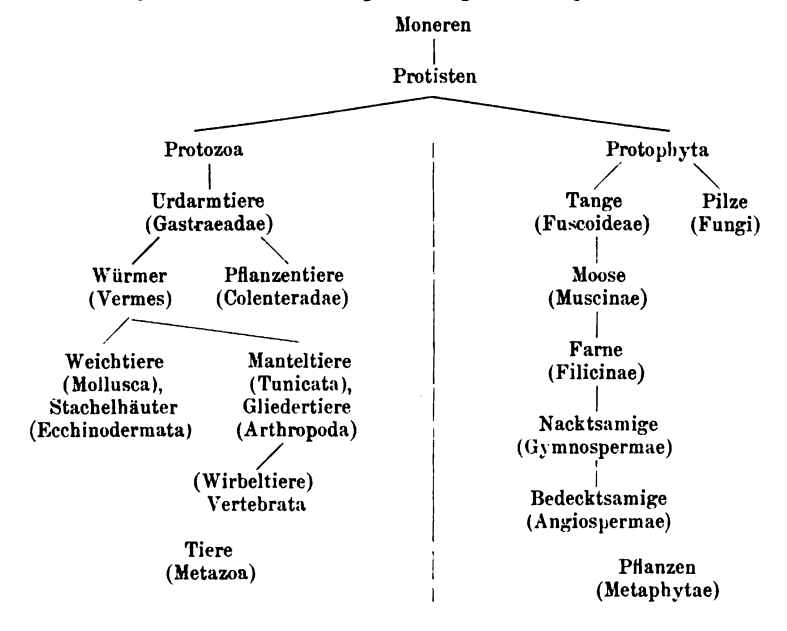
Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen.

Begriff und Einteilung.

Unter „pathogenen Mikroorganismen“ verstehen wir solche kleinste Lebewesen, die imstande sind, bei Menschen und Tieren Krankheiten hervorzurufen. Sie stehen an der Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich, sind aber in ihrer Art nicht einheitlich, sondern gehören verschiedenen Klassen an.

Die eine Gruppe umfaßt die niedersten einzelligen Tiere, die im Gegensatz zu den höheren Tieren (Metazoa) Protozoen genannt werden. Die zweite Gruppe wiederum repräsentiert die niedrigsten pflanzlichen Gebilde, unter denen als Krankheitserreger die Bakterien (=Spaltpilze, Schizomyceten), die Schimmelpilze (=Fadenpilze, Hyphomyceten) und Hefepilze (=Sproßpilze, Blastomyceten), sowie die Streptotricheen in Frage kommen.

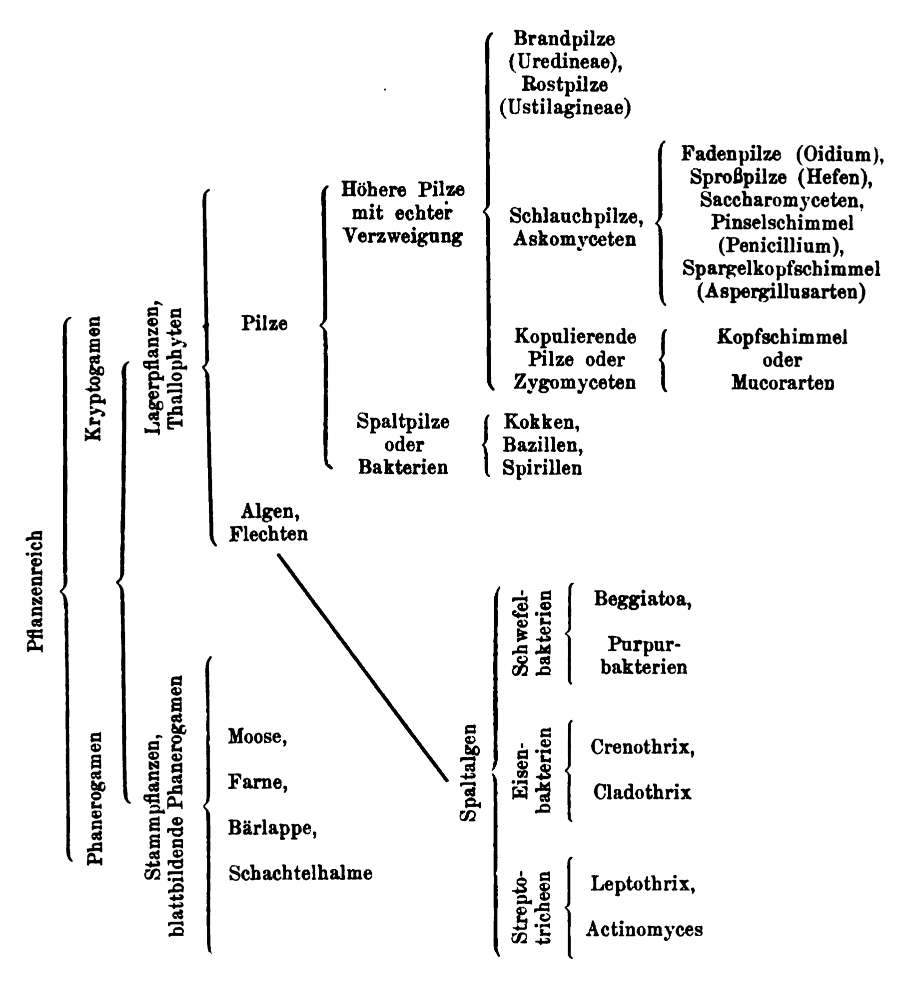
Über die Stellung der Mikroorganismen im Entwicklungssystem der Lebewesen und ihre Beziehungen zu den höheren Organismen gibt die folgende Übersicht Aufschluß:





1.—5. Echte Verzweigungen bei Bakterien, bei 4. u. 5. mit Kolbenbildung (Rotzbazillus). — 6. Echte Verzweigung (Diphteriebazillus). — 7. u. 8. Echte Verzweigungen bei Spirillen. — 9. Monotriches Bakterium (Choleravibrio). — 10. Amphitriches Bakterium. — 11.—13. Peritriche Bakterien (11. Micrococcus agilis, 12. Typhusbazillus, 13. Bac. Megaterium). — 14. Lophotriches Spirillum. — 15.—18. Plasmolyse und Plasmoptyse (15. u. 16. beim Choleravibrio, 17. beim Milzbrandbazillus, 18. bei Staphylokokken). — 19.—20. Kerne bzw. Kernäquivalente (19. Milzbrandbazillus, 20. Bac. proteus). — 21. *Babes-Ernst*sche Körperchen (Diphtheriebazillus). — 22. u. 24. „Sporogene" Körnchen in Bakterien. — 23. Metachromatische Körnchen und Kernäquivalente.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien



Die Bakterien nehmen unter den pathogenen Mikroorganismen die wichtigste Stelle ein. Sie lassen sich trotz ihrer zahllosen verschiedenen Unterarten wenigstens einigermaßen von gemeinsamen Gesichtspunkten aus betrachten, während bei den übrigen genannten Arten der Mikroorganismen sich unter den einzelnen pathogenen Vertretern derartige Unterschiede finden, daß eine allgemeine Charakterisierung viel schwieriger ist. Es soll deshalb an dieser Stelle das allgemeine morphologische und im nächsten Kapitel ebenso das allgemeine biologische Verhalten nur für die Bakterien kurz skizziert werden, während die Morphologie und Biologie der pathogenen Schimmel- und Sproßpilze, der Streptotricheen und der pathogenen Protozoen in den einzelnen Kapiteln besprochen werden wird.

Klassifizierung der Bakterien.

Eine Klassifizierung der Bakterien ist nach streng natürlichen, sämtliche Eigenschaften der einzelnen Arten berücksichtigenden Gesichtspunkten nicht möglich, denn es bieten sich überall entweder bezüglich der Ernährungsverhältnisse oder der Beweglichkeit oder der allgemeinen Lebensbedingungen zahlreiche verwandtschaftliche Beziehungen zu Mi-

kroorganismen anderer Gruppen, zu den Protozoen, zu den Streptotricheen usw.

Als zwangloseste Klassifizierung gilt auch heute noch die zuerst von *Ferdinand Cohn* aufgestellte Einteilung, welche die Form der Einzelzellen und die Form der Verbände, in denen die Einzelzellen auftreten, zum Ausgangspunkt der Trennung wählt. Die Grundform der einzelnen Bakterienzellen kann eine dreifache sein: 1. die einer Kugel, 2. die eines zylinderförmigen Stäbchens und 3. die eines Schraubenabschnittes (Taf. 2).

Nach dieser Einteilung zerfallen die Bakterien in drei Gattungen:

1. Kugelbakterien (Kokken),
2. Stäbchenbakterien (Bazillen) und
3. Schraubenbakterien (Spirillen).

Die Form der einzelnen Arten ist konstant, d. h. bei der Vermehrung bilden sich aus Kokken immer wieder Kokken, aus Stäbchen immer wieder Stäbchen und aus Spirillen immer wieder Spirillen. Nur bei dem Teilungsvorgang und häufig auch beim Wachstum unter ungünstigen Ernährungsbedingungen kann vorübergehend eine Änderung der gewöhnlichen Form auftreten, aber das fertige und auf zusagendem Nährboden gewachsene Bakterium bietet immer wieder einen im großen und ganzen konstanten, nur innerhalb der physiologischen Breite schwankenden Typus seiner Art. Auf die wenigen Ausnahmen dieses Gesetzes werden wir später zurückkommen.

Innerhalb der genannten Klassen unterscheiden sich die einzelnen Spezies hauptsächlich durch die Größenverhältnisse, die mit Hilfe eines Mikrometers gemessen werden können.

Flügge schlägt (Parasitäre Krankheiten im Lehrbuch der Hygiene, 6. Auflage, 1908) folgende systematische Einteilung der Spaltpilze vor:

I. Coccaceae:

A. Familie Streptokokkus, wachsen nur in einer Richtung, sind nach *Gram* färbbar, unbeweglich und vermehren sich nur spärlich auf den gewöhnlichen Nährböden.

1. Typus des Diplokokkus, bildet in manchen Substraten nur runde oder lanzettförmige Diplokokken, in anderen (Bouillon) kurze Ketten.

   Pathogener Vertreter dieser Art ist der Diplococcus lanceolatus capsulatus (Pneumokokkus).

2. Typus des Streptokokkus, bildet auf Bouillon meist längere Ketten.

   Weit verbreitet als Saprophyt ist der Streptococcus mesenterioides (Leuconostoc), der sogenannte Froschlaichpilz der Zuckerfabriken, wächst auf zuckerhaltigem Substrat mit dicken (aus Dextrose bestehenden) Gallerthüllen; bildet große Gallertklumpen und faltige Häute.

   Andere Arten häufig in Milch, Käse usw. Pathogener Vertreter dieser Art ist der Streptococcus pyogenes.

B. Familie Sarcina. Zahlreiche Arten, zum Teil beweglich und geißeltragend, deren Zellen sich in drei Richtungen des Raumes teilen, Pakete bilden, nach *Gram* färbbar sind, auf festem Substrat meist in Form von trockenen Häufchen wachsen, oft farbig; kommen häufig im Luftstaub vor.

Pathogene Vertreter bisher unbekannt.

C. Familie Mikrokokkus. Zahlreiche Arten, von denen viele saprophytisch, namentlich im Luftstaub vorkommen. Zellen teilen sich unregelmäßig nach verschiedenen Richtungen und sind häufig zu 2, 4, 8 oder regellos in Haufen vereinigt.

1. Typus Diplokokkus stellt längliche, mit den Längsseiten aneinander gelagerte Kokken dar, die sich nicht nach *Gram* färben.

   Pathogene Vertreter dieses Typus sind: Micrococcus gonorrhoeae, Micrococcus intracellularis meningitidis, Micrococcus catarrhalis.

2. Typus Tetragenus bildet Kokken, die zu zweien vorkommen oder aber häufiger zu vieren nach der Teilung vereinigt bleiben.

3. Typus Staphylokokkus hat Kugelform und wächst auf festen und flüssigen Nährmedien in regellosen Haufen mit weißem, gelbem oder orangefarbigem Pigment.
   Pathogener Vertreter dieses Typus ist der Staphylococcus pyogenes aureus.

II. Bacillaceae:

A. Familie Bazillus umfaßt alle Stäbchen, die endogene Sporen bilden.

1. Gruppe: Heubazillus. Ziemlich große Bazillen mit widerstandsfähigen Sporen, die in weiter Verbreitung vorkommen und üppig auf festen und flüssigen Nährböden, auf letzteren mit Häutchenbildung, wachsen.
2. Gruppe: Milzbrandbazillus. Morphologisch ähnlich dem vorigen.
3. Gruppe: Anaërobe Bazillen, umfaßt alle sporenbildenden Arten vom Typus des Buttersäure-Bazillus, sowie die pathogenen Vertreter: Bac. botulinus, Baz. des Rauschbrands, des Ödems, des Tetanus.

B. Familie Bakterium umfaßt alle stäbchenförmigen Mikroben, die keine Sporen bilden.

1. Gruppe umfaßt die fluoreszierenden (phosphoreszierenden) und pigmentbildenden Arten, die sich nach *Gram* negativ färben, teils die Gelatine verflüssigen, teils nicht.
2. Gruppe umfaßt den Typus der Kolibakterien, die Geißeln besitzen, mehr oder weniger starke Beweglichkeit zeigen, sich nach *Gram* nicht färben und eine mehr oder weniger große Anzahl der charakteristischen Eigenschaften des typischen Bact. coli *(Escherich)* aufweisen. Pathogene Vertreter: Bact. typhi und paratyphi.
3. Gruppe umfaßt den Typus des Bact. aërogenes, das dem Bact. coli sehr nahe steht. Pathogener Vertreter: Bact. dysenteriae.
4. Gruppe umfaßt die pathogenen Bact. pestis und septicaemiae der Tiere, deren Hauptcharakteristika sind: Unbeweglichkeit, Polfärbung, Nichtfärbbarkeit nach *Gram,* Unfähigkeit die Gelatine zu verflüssigen.
5. Gruppe umfaßt das Influenzabakterium: sehr klein, nach *Gram* nicht färbbar, nur auf hämoglobinhaltigem Nährboden wachsend. Erreger der Influenza des Menschen.
6. Gruppe umfaßt das Rotlaufbakterium: schlanke, sehr feine Stäbchen, welche die Gelatine nicht verflüssigen und sich nach *Gram* färben. Pathogene Verteter: Rotlaufbakterium der Schweine, Bakt. der Kaninchenseptikämie.
7. Gruppe umfaßt das Rotzbakterium, ein sehr feines und schlankes Stäbchen, das sich nach *Gram* nicht färbt und keine Sporen bildet.
8. Gruppe umfaßt die Diphtherie- und Pseudodiphtheriebakterien. Die Bakterien dieser Gruppe färben sich nach *Gram,* neigen zur Bildung von keulenförmigen Involutionsformen und zu körnigem Zerfall. Vertreter: Bact. diphtheriae, Bact. xeroseos, Bact. pseudodiphtheriae.
9. Gruppe umfaßt die sogenannten säurefesten Bakterien, die sich durch Bildung von schleimigen und faltigen Häuten auf der Oberfläche von festen und flüssigen Nährböden, Färbung nach *Gram* und Resistenz gegen Entfärbung mit Säuren auszeichnen.
   Weitverbreitet sind einige Arten auf Gräsern, auf Pflanzen, in Milch. Pathogene Vertreter: Bact. tuberculosis des Menschen, der Rinder, der Vögel und Kaltblüter.

III. Spirillaceae:

A. Familie Vibrio umfaßt alle kommaförmig gekrümmten Spaltpilze mit endständigen Geißeln. Vibrionen lagern sich häufig zu Schrauben aneinander. Sie färben sich nicht nach *Gram.* Viele saprophytische Arten in Wasser, Erde, Mist. Pathogene Vertreter: Vibrio cholerae asiaticae, Vibrio Metschnikoff.

B. Familie Spirillum umfaßt die Spaltpilze, die mehrere korkzieherartige Windungen und endständige Geißelbündel haben. Viele saprophytische Arten in Faulflüssigkeiten, Mist etc. Am verbreitetsten sind Spir. rubrum, Spir. volutans, Spir. undula. Pathogene Vertreter nicht bekannt.

Kokken.

Wenn wir nun die einzelnen Bakterienformen etwas genauer betrachten, so sind zunächst die Kokken kugelförmige Gebilde, deren Größe außerordentlich verschieden sein kann. Die kleinsten Kokken messen etwa $0{\cdot}3\,\mu$ ($1\,\mu = 0{\cdot}001\,mm$) im Durchmesser, während es andrerseits Kokken gibt, die zehnfach größer sind und sich von kleinen Hefezellen kaum unterscheiden lassen. Nicht immer bieten die Kokken

das Bild einer ganz runden Kugel, sie sind oft lanzettförmig zugespitzt (z. B. Pneumokokkus), oft abgeplattet (z. B. Gonokokkus). Weitere Unterschiede ergeben sich nach der Anordnung der Verbände, welche die Einzelindividuen bilden. Da ist zunächst die Doppelform bemerkenswert, die auch bei pathogenen Kokken mehrfach vorkommt: Diplococcus pneumoniae, Gonokokkus, Meningokokkus. Wenn die Kokken sich immer in einer und derselben Richtung teilen, so entsteht das Bild einer Kette: Streptokokken; wenn die Vermehrung zur Bildung unregelmäßiger Haufen führt, so resultiert ein traubenähnliches Gebilde: Staphylokokken.

Die Teilung der Einzelindividuen geht nun aber nicht immer in einer und derselben Ebene vor sich, wie bei den bisher erwähnten Kokken, sondern es kommen auch Formen vor, bei denen zwei senkrecht aufeinanderstehende Teilungsrichtungen in Betracht kommen. Es entsteht dann das Bild von zwei in einer Ebene übereinanderliegenden Kugelpaaren, wie es z. B. der Micrococcus tetragenus bietet. Findet die Teilung in allen drei Ebenen des Raumes statt, so entstehen paketförmige Kokkenhaufen von im ganzen 8, 16, 24 usw. Einzelkokken. Derartige Bildungen nennt man Sarcinen.

Bazillen. Alle Bakterien, die eine Stäbchen- oder Walzenform aufweisen und einen erheblich größeren Längsdurchmesser als Querdurchmesser haben, bezeichnet man als Bazillen. Je nach dem Verhältnis dieser beiden Durchmesser zueinander unterscheidet man kurze plumpe und lange schlanke Bazillen, ferner je nach der allgemeinen Größe große und kleine Bazillen. Die größten Formen der Bazillen sind etwa 30 μ lang und 4 μ breit, die kleinsten Formen, die wir mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln erkennen können, weisen eine Länge von etwa 0·4 μ und eine Breite von 0·2 μ auf. Die Form der einzelnen Stäbchen ist nicht immer eine gerade, vielfach ist die Längsachse leicht gebogen, so daß wir gekrümmte, kommaförmige Gebilde vor uns haben. Die Polflächen sind teils gerade, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, teils aber auch abgerundet. Wenn kurze plumpe Stäbchen deutlich konvexe Polflächen aufweisen, bieten sie oft ein eiförmiges Aussehen, wie z. B. der Pestbazillus, und werden dadurch eventuell elliptischen Kokken ähnlich. Bei anderen Bazillen sind, abgesehen von den Polflächen, auch die Seitenflächen nicht parallel. Es entstehen dann Keulen- und Hantelformen, wie wir sie beispielsweise bei den Diphtheriebazillen beobachten. Die Teilung der Bazillen findet stets nur in einer Ebene statt, und zwar in der Längsrichtung derart, daß die Teilungsfläche senkrecht zum Längsdurchmesser steht. Auch bei den Bazillen finden wir häufig eine Aneinanderlagerung der neugebildeten Einzelglieder, es entstehen dann Stäbchenketten, z. B. beim Milzbrandbazillus.

Spirillen. Die Form der Spirillen ist derjenigen eines Korkziehersegmentes ähnlich. Die gefärbten, an ein Deckglas fixierten Spirillen machen meistens den Eindruck von kommaförmigen Gebilden, die nur in zwei Richtungen des Raumes Krümmungen aufweisen, in Wirklichkeit aber sind die Spirillen nach allen drei Richtungen des Raumes hin gekrümmt. Auch die Spirillen weisen die markantesten Unterschiede bezüglich ihrer Größe auf. Wenn die Einzelindividuen mehrere oder viele ausgeprägte Windungen zeigen, wie es z. B. bei der Spezies Undula der Fall ist, dann bezeichnet man diese als Spirillen im engeren Sinne,

während man solche Gebilde, die nur einen Teil einer Schraubenwindung darstellen, Vibrionen nennt. Die Teilung erfolgt auch bei dieser Bakterienart stets in der Längsrichtung. Zu größeren Verbänden kommt es bei den Spirillen nicht.

Pleomorphe Bakterien.

Von verschiedenen Autoren wird behauptet, daß es, abgesehen von diesen Grundformen, die sich meist unschwer auseinanderhalten lassen, auch Bakterien gebe, die je nach dem Alter der Einzelindividuen oder nach den Wachstums- und Vermehrungsbedingungen Formen annehmen können, die nicht scharf ausgeprägt sind und bald Stäbchen, bald Kokken, bald Spirillen gleichen. Man hat sie „pleomorphe Bakterien“ genannt. Mit unseren heutigen Anschauungen über die Formenkonstanz lassen sich diese namentlich von *Zopf* vertretenen Angaben nicht vereinbaren. Möglicherweise handelt es sich hier nicht um Spaltpilze, sondern um niedere Algen. Als pathogene Mikroorganismen spielen derartige pleomorphe Bakterien jedenfalls keine Rolle.

Wohl zu unterscheiden von einer solchen Verschiedenartigkeit ist aber die Mannigfaltigkeit innerhalb einer und derselben Grundform („Variabilität“), die uns auch unter den Krankheitserregern sehr häufig begegnet. Daß die Einzelindividuen in einer und derselben Kultur individuelle Differenzen aufweisen, kann bei aufmerksamer Betrachtung in jedem Bakterienpräparat gesehen werden. Manche Arten bieten diese Erscheinungen aber in besonders ausgeprägtem Maße, und zwar sowohl in bezug auf die Größe, als auch in bezug auf die Gestalt der einzelnen Exemplare. Ein gutes Beispiel hierfür bietet der Pestbazillus, der bald in kleineren oder größeren, dickeren oder dünneren Stäbchen auftritt, bald als rundliches Gebilde. In geringerem Grade kommt eine derartige Variabilität den Influenzabazillen, Streptokokken u. a. zu, ferner z. B. dem Bacillus prodigiosus, der in der Regel deutliche Stäbchenform, in einzelnen Exemplaren derselben Kultur aber ganz kurze, kokkenähnliche Gebilde aufweist. Die Gründe für die Variabilität sind uns noch unbekannt. Auf die Güte und Reaktion des Nährbodens kann es nicht allein ankommen, da auch unter den denkbar günstigsten Ernährungsbedingungen die Vielgestaltigkeit beobachtet wird. Daher ist auch die Variabilität von der Bildung von Involutionsformen, die wir später zu besprechen haben, streng zu unterscheiden.

Bestandteile der Bakterienzelle.

Betrachten wir nun die Bestandteile der einzelnen Bakterienzelle! Jedes Bakterium besteht aus einer Protoplasmamasse, Entoplasma, und einer Membran, Ektoplasma. Das Protoplasma färbt sich leicht mit allen Anilinfarbstoffen, während die Membran nur durch besondere Färbemethoden nachweisbar ist. Die Frage, ob die Bakterienzelle kernhaltig ist, wird noch umstritten. Nach den neueren Untersuchungen, die sich auf die Ergebnisse spezieller Chromatinfärbemethoden an lebenden und toten Bakterien stützen, muß man annehmen, daß in der Tat Kerne oder wenigstens kernähnliche Gebilde in den Bakterien vorkommen können. Es gelingt bei einigen besonders großen Bakterienarten nämlich, bei Anwendung der *Romanowsky*schen Färbung (s. Anhang) zwei färberisch sich verschieden verhaltende Bestandteile in dem Bakterienleib nachzuweisen, einen sich rot färbenden, der als Kernsubstanz (Chromatin) aufzufassen ist, und einen zweiten, der die blaue Farbe annimmt und als eigentliches Protoplasma oder, besser ausgedrückt, Entoplasma anzusehen

ist. Die Kernsubstanz liegt in einzelnen kugeligen Massen in den Maschen einer feinen, wabenförmig angeordneten Gerüstsubstanz und tritt bei den einzelnen Bakterienarten im Verhältnis zu dem umgebenden Entoplasma mehr oder weniger stark hervor. Die Kernnatur dieser Gebilde konnte dadurch sicher erwiesen werden, daß sie vor der Sporenbildung des Bakteriums sich deutlicher differenzierten und charakteristische mitotische Teilungsfiguren zeigten. Bei den meisten Bakterien kann indes ein morphologisch differenzierter Kern nicht nachgewiesen werden, sondern die Kernsubstanz ist in dem Plasma diffus verteilt und mit ihm innig vermischt. Die meisten der früher nach ihrem morphologischen und färberischen Verhalten ohne weiteres als Kerne gedeuteten Gebilde im Inneren der Bakterienzelle können, wie durch *Fickers* kritische Untersuchungen festgestellt ist, als solche nicht gelten, sondern müssen als Ansammlungen von Reservestoffen oder als Vakuolen angesehen werden.

Metachromatische Körnchen.

An dieser Stelle ist auch eine Erscheinung zu besprechen, deren Deutung noch nicht sicher erwiesen ist. Es handelt sich um das Auftreten von Körnungen im Inneren des Bakterienleibes, die im ungefärbten Präparat durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen, im gefärbten Präparat aber durch ihre besondere Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen auffallen. Diese als „metachromatische Körnchen" oder nach ihren Entdeckern „*Babes-Ernst*sche Körperchen" benannten Gebilde treten besonders deutlich bei Doppelfärbungen hervor. Sie erscheinen z. B. bei der Methylenblau-Bismarckbraunfärbung blau auf braunem Grunde, bei der Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung rot in dem sonst blau gefärbten Protoplasma. Man hat diese Körnungen früher als Vorstufen der Sporenbildung angesehen (daher auch die schlechte Bezeichnung „sporogene Körnchen"), auch als Kernäquivalente sind sie aufgefaßt worden. *Marx* und *Woithe* sahen in ihnen die Träger der vitalen Energie, besonders der Virulenz. Heute sind diese Anschauungen als widerlegt anzusehen. Man deutet die Körnchen jetzt als Ansammlungen von Reservestoffen und wird in dieser Ansicht durch die Beobachtungen bestärkt, daß sie, wie Untersuchungen mittelst vitaler Färbung gezeigt haben (*Ficker*, *Ernst*, *Ottolenghi* u. a.), in denjenigen Exemplaren einer Bakterienaufschwemmung besonders deutlich hervortreten, die vor der Teilung bzw. bei sporenbildenden Bakterien vor der Sporenbildung stehen, und daß sie in den Tochterzellen bzw. den aus Sporen hervorgegangenen jungen Bakterienzellen nicht vorhanden sind. Besondere Bedeutung haben die *Babes-Ernst*schen Körperchen, wie wir später sehen werden, bei der Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen erlangt.

Zellmembran.

Die Membran oder Hülle des Bakterienleibes ist als modifiziertes Entoplasma aufzufassen und wird zweckmäßig im Gegensatz zu letzterem „Ektoplasma" genannt. Sie ist gegen das Entoplasma nicht deutlich abgegrenzt und läßt sich als besonderes Gebilde erst nach Anwendung bestimmter Färbeverfahren erkennen; gut gelingt dies eigentlich nur bei den Kapselbakterien. Die Dicke der Membran scheint sehr großen Schwankungen zu unterliegen. Gegen schädigende Einwirkungen ist sie ziemlich widerstandsfähig, wenn sie auch nicht, wie man früher annahm, zellulosehaltig ist.

Kapselbildung.

Durch Aufquellung des Ektoplasma kommt es bei vielen Bakterienarten zur Bildung von Kapseln, die in gefärbten Präparaten als helle

Höfe um den intensiv gefärbten Bakterienleib in Erscheinung treten können. Die Kapselbildung tritt besonders schön zutage in Präparaten, die aus dem Tierkörper stammen, während ihr Nachweis in Ausstrichen aus Kulturaufschwemmungen nur selten und bei Anwendung ganz bestimmter Färbemethoden gelingt. Über die Bedeutung der Kapselbildung gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander: die einen sehen in ihr einen degenerativen Prozeß der Membran, während andere sie als eine Schutzmaßregel des Bakteriums ansehen, die bei ungünstigen Ernährungsverhältnissen in Wirkung tritt.

Bei einer Anzahl von Bakterienspezies ist die Bildung von Kapseln als besonders charakteristisch anzusehen und wird auch differentialdiagnostisch verwendet. Es sind dies die unter dem Namen „Kapselbakterien" bekannten Mikroorganismen (Bac. capsulatus *Pfeiffer,* Bacillus pneumoniae *Friedländer,* Diplococcus pneumoniae *Fraenkel-Weichselbaum* usw.). Wenn derartige kapselbildende Bakterien in besonderen Verbänden auftreten, so umgibt die Kapsel diese ganzen Verbände.

Zoogloea.

Auch schleimige Interzellularsubstanzen werden nicht selten von Bakterien gebildet. Derartige als „Zoogloea" bezeichnete Schleimmassen lassen sich nicht nur im gefärbten Präparat als matt färbbare, zwischen den einzelnen Bakterienverbänden liegende Masse nachweisen, sondern mitunter, beispielsweise bei den Pestbazillen, auch in Kulturen, wo sie der Platinnadel als fadenziehende Substanz anhaften. Bemerkenswerter weise gelingt die Färbung der Interzellularsubstanz nicht immer. Ihre Bildung ist bei bestimmten Bakterien in besonderem Maße ausgeprägt und hat zu der Bezeichnung „schleimbildende Bakterien" Veranlassung gegeben.

Geißeln.

Ein Teil der Bakterien ist mit Organen begabt, die der Eigenbewegung dienen. Wenn man derartige Bakterien in ungefärbtem lebendem Zustande in einem Tropfen zusagender Nährflüssigkeit untersucht, so sieht man, daß sie sich unter schlängelnden oder wackelnden Bewegungen oft recht schnell von ihrem Platze entfernen. Diese Beweglichkeit ist wohl zu unterscheiden von der *Brown*schen Molekularbewegung, die allen kleinsten Körperchen, wenn sie in Flüssigkeiten suspendiert sind, zukommt. Die sogenannte Molekularbewegung besteht in einem Hin- und Herwackeln und bringt die einzelnen Körperchen kaum von ihrem ursprünglichen Platze fort. Nur dann, wenn sie mit benachbarten Teilchen zusammenstoßen, können sie auf kurze Entfernungen fortgeschleudert werden. Während hier also eine eigentliche Lokomotion nicht statthat, durchwandern die durch besondere Bewegungsapparate ausgezeichneten Bakterien selbständig, d. h. ohne von den Bewegungen der Nachbarelemente oder Strömungen in der Flüssigkeit abhängig zu sein, das Gesichtsfeld. Die Bewegungsschnelligkeit ist allerdings sehr verschieden. Sie kann unter Umständen so lebhaft sein, daß man die Einzelindividuen in ihrer Gestalt kaum erkennen und verfolgen kann, andrerseits aber auch kann sie eine so träge sein, daß sie nur nach längerer Beobachtung von der Molekularbewegung zu unterscheiden ist.

Die Bewegungsapparate der Bakterien nennt man Geißeln. Es sind dies lange, äußerst zarte, wellig aussehende Fäden, die peitschende Bewegungen ausführen und aus dem Ektoplasma entspringen. Nach der Zahl und Anordnung der Geißeln unterscheidet man:

I. Monotricha: Bakterien mit einer einzigen, an einem Pol ansitzenden Geißel (Beispiel: Choleravibrio),

II. Amphitricha: solche mit je einer Geißel an beiden Polenden (Beispiel: bestimmte Vibrionenarten),

III. Lophotricha: solche mit einem Geißelbüschel an dem einen Polende (Beispiel: gewisse Spirillen),

IV. Peritricha: solche mit zahlreichen rings um den ganzen Bakterienleib angeordneten Geißeln (Beispiel: Typhusbazillus),

V. Atricha: geißellose und daher unbewegliche Bakterien (Beispiel: Milzbrandbazillus).

In gefärbten Präparaten sind die Geißeln nicht ohne weiteres sichtbar. Es bedarf vielmehr, da ihre Substanz Farbstoffe sehr schwer annimmt, besonderer Beizverfahren, um sie einer Färbung mit unseren gewöhnlichen Farbstoffen zugänglich zu machen. Im ungefärbten Präparat (hängender Tropfen) sind sie nur bei Dunkelfeldbeleuchtung (S. 9) erkennbar.

Schon bei den geringfügigsten Zerrungen, wie sie bei der Herstellung von Deckglasausstrichen vielfach nicht umgangen werden können, reißen die Geißeln vom Bakterienleib ab. Man findet daher sehr häufig in Präparaten, die nach Geißelfärbungsmethoden behandelt sind, abgerissene und oft zu dicken Zöpfen zusammengeballte Geißelfäden. Zur Geißelfärbung sind ganz junge, höchstens 24stündige Kulturen, die auf zusagenden Nährböden gewachsen sind, am geeignetsten. Um schöne Geißelpräparate zu erhalten, müssen die Bakterien möglichst einzeln liegen und rasch abgetötet werden. Beides läßt sich dadurch erreichen, daß man ein Tröpfchen einer stark verdünnten Bakterienaufschwemmung auf ein durch Erhitzen fettfrei gemachtes Deckglas bringt und durch Zusatz von Osmiumsäure ein rasches Absterben der darin enthaltenen Keime herbeiführt. Die gebräuchlichsten Geißelfärbemethoden werden im Anhang besprochen werden.

Besondere Wuchsformen.

Nachdem wir nun die Form und Struktur der normalen Bakterienzelle im allgemeinen kennen gelernt haben, muß noch besonderer Wuchsformen gedacht werden, die bei bestimmten Bakterienarten im speziellen beobachtet werden und die Verwandtschaft der Bakterien mit höheren Pilzen beweisen. Unter besonderen Umständen kommt es nämlich bei Bakterien, die für gewöhnlich den oben beschriebenen regulären Typus bieten, zur Bildung von Keulenformen und von echten Verzweigungen, so wie wir sie bei den Streptotricheen (s. später in dem Kapitel „Aktinomykose und Streptotricheenerkrankungen") regelmäßig beobachten. Solche besonderen Wuchsformen sind hauptsächlich beim Tuberkelbazillus beschrieben worden, aber auch bei Diphtherie-, Lepra-, Rotz-, Pest-, Tetanusbazillen und vielen anderen Bakterienarten können sie vorkommen. Anfangs faßte man sie als Degenerationserscheinungen auf, man mußte diese Ansicht aber bald fallen lassen, weil unter besonders ungünstigen Ernährungsbedingungen, wo die Bildung von Degenerationsformen am ehesten zu erwarten wäre, derartige Gebilde nicht auftreten. Es handelt sich vielmehr zweifellos um echte Wuchsformen, die unter ganz bestimmten, noch nicht genauer bekannten Bedingungen auftreten können, und zwar sowohl in Kulturen, wie auch im Tierkörper, wenn der Vermehrung durch Teilung irgendwelche Hemmnisse im Wege stehen. Man hat wegen der Bildung solcher Keulenformen und Verzweigungen die

Tuberkelbazillen und jene anderen Arten, bei denen sie vorkommen, zu den Streptotricheen zählen wollen. Dazu liegt aber keinerlei Grund vor, denn für die Charakteristik einer bestimmten Mikroorganismenspezies muß in erster Linie die normale Wuchsform maßgebend sein und nicht Erscheinungsformen, die nur ausnahmsweise vorkommen.

Wenn soeben von der Bildung echter Verzweigungen die Rede war, so geschah dies im Gegensatz zu den unechten Verzweigungen, die häufig in Präparaten kettenbildender Bakterien als echt imponieren, sich aber bei genauerer Untersuchung als Trennungen von Scheinfäden feststellen lassen.

Involutionsformen.

Von den soeben beschriebenen besonderen Wuchsformen scharf zu trennen sind die Degenerations- oder Involutionsformen, zu denen Bakterien auswachsen, die unter ungünstigen Wachstums- und Lebensbedingungen stehen. Wenn in alten Kulturen durch die von den Bakterien während ihres langen Wachstums gebildeten Stoffwechselprodukte und die Veränderung der Reaktion der Nährboden verschlechtert und die für die Weiterentwicklung der Kultur notwendigen Nährstoffe verbraucht sind, dann werden die Bakterienzellen in allen ihren vitalen Erscheinungen schwer geschädigt und sterben allmählich ab. Die Schädigungen machen sich zunächst in der äußeren Form geltend. Die Zellen quellen auf, werden dicker und nehmen mitunter die eigenartigsten Formen an. Das Protoplasma verliert seine leichte Färbbarkeit, im Innern treten Vakuolen auf, die Grenzen der Zellen werden undeutlich. Besonders schön lassen sich die Degenerationsformen beim Pestbazillus demonstrieren, wenn man ihn auf Salzagar züchtet; da letzterer ein dem genannten Bakterium sehr wenig zusagender Nährboden ist, bilden sich von vornherein die abenteuerlichsten Gestalten, hefezellenähnliche, dicke, blasige, geigenbogenförmige Gebilde usw., die ohne weiteres niemand als dem typischen polgefärbten Pestbazillus zugehörig betrachten würde.

Die Formen der Involutionserscheinungen hängen auch davon ab, ob zuerst die Wachstums- oder zunächst die Vermehrungsenergie geschädigt ist. In ersterem Falle kommt es beispielsweise bei Bazillen vielfach nur zur Neubildung kokkenartiger Gebilde, in letzterem Falle treten ganz unregelmäßige, stäbchenartige Formen auf, die zu eigenartigen Scheinfäden auswachsen.

Bakteriensporen.

Während, wie wir eben gesehen haben, bestimmte Bakterienarten unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen allmählich absterben, ist anderen in diesem Falle durch die Bildung von Dauerformen die Möglichkeit gegeben, sich lebensfähig zu erhalten. Diese Dauerformen, auch Sporen genannt, entstehen im Innern des Bakterienleibes. Es sind morphologisch wohlcharakterisierte, kugelige oder elliptische Gebilde, die gegen äußere Schädigungen jeder Art sehr widerstandsfähig sind und, wenn sie in günstige Lebensbedingungen kommen, zu der für die betreffende Bakterienart charakteristischen vegetativen Form auswachsen.

Nicht alle Bakterienarten sind zur Bildung derartiger Dauerformen befähigt, unter den pathogenen Arten nur der Milzbrandbazillus und die Erreger des Tetanus, des malignen Ödems und des Rauschbrands.

Sporenbildung tritt im allgemeinen nicht ein, solange die Bakterien unter günstigen Lebensbedingungen stehen, solange sie genügend Nährstoffe haben und sich, ungestört durch irgendwelche schädigenden Einflüsse, vermehren können. Erst wenn das Nährmaterial verbraucht oder

durch die eigenen Stoffwechselprodukte der Bakterien verschlechtert ist, treten Dauerformen auf. Wichtig ist die Erfahrungstatsache, daß die sporenbildenden pathogenen Bakterien im lebenden Tierkörper niemals Sporen aufweisen. Es müssen, wenn es zur Sporenbildung kommen soll, gewisse Bedingungen erfüllt sein, die wohl in erster Linie von dem Temperatur- und Sauerstoffbedürfnis der einzelnen Arten abhängig sind.

Auch wenn in einer Kultur alle Bedingungen zur Bildung von Dauerformen erfüllt sind, treten solche doch nicht in allen Bakterien auf, sondern nur in den lebenskräftigsten, die zur Erhaltung der Art berufen sind.

Die Sporen der Bakterien sind durchweg endogene, d. h. sie entstehen im Innern der Bakterienzelle. Meist bildet eine Bakterienzelle nur eine Spore, nur in seltenen Fällen kann eine zweite Spore in demselben Bazillus entstehen. Die Form und Lage der Sporen ist für die einzelnen Bakterienarten konstant. Sie sind entweder mittelständig, wie z. B. beim Milzbrandbazillus, oder endständig, wie beim Tetanusbazillus. Die Sporen des Milzbrandbazillus sind nicht dicker wie der Bazillus selbst; in anderen Fällen aber übertrifft der Durchmesser der Spore den Breitendurchmesser der Mutterzelle, es entsteht dann eine Auftreibung der letzteren an der Bildungsstelle der Spore. Derartige Formen hat man wegen ihrer Ähnlichkeit mit einer Spindel Clostridium-Formen (κλωστηρ = die Spindel) genannt. Wenn endständige Sporen an Dicke ihre Mutterzelle übertreffen, entstehen Stecknadel- oder Trommelschlägerformen („Köpfchensporen"), wie z. B. beim Tetanusbazillus.

Die Sporen erscheinen, wie man bei Betrachtung in ungefärbtem Zustande beobachten kann, zuerst als hellichtbrechende Körperchen im Innern des Protoplasmas und nehmen allmählich an Größe zu, bis sie die Hauptmasse der Mutterzelle in sich aufgenommen haben und fertig ausgebildet sind. Darauf verquillt der Rest der Mutterzelle und löst sich auf, so daß die Sporen nach kürzerer oder längerer Zeit völlig frei werden. *Schaudinn* konnte bei einigen großen Bazillenarten beobachten, daß der Sporenbildung eine unvollkommene Teilung vorausging, die besonders in einer deutlicheren Differenzierung des Kernes erkennbar war. Er schließt daraus, daß hierdurch eine Abgabe eines Teiles des Chromatins an die Sporenanlage bezweckt werde und daß gleichzeitig eine Sammlung und Abgabe der Reservestoffe erfolge. Wenn man sporenhaltige Bakterien in gewöhnlicher Weise färbt, nehmen die Sporen den Farbstoff nicht an, sondern erscheinen als scharf begrenzte Lücken im Innern des gefärbten Protoplasmas. Um sie zu färben, bedarf es besonders intensiv wirkender Prozeduren, z. B. der Anwendung konzentrierter Farbstoffe in heißem Zustande oder während sehr langer Zeit. Wenn die Sporen aber einmal gefärbt sind, dann geben sie den Farbstoff an Entfärbungsmittel nur sehr schwer wieder ab. Auf diesem Verhalten beruhen die Sporenfärbungsmethoden, bei denen eine Kontrastfärbung zwischen Sporen und Bakterienprotoplasma bezweckt wird. Sehr schöne Bilder solcher Kontrastfärbung erzielt man z. B. bei Anwendung der *Klein*schen Sporenfärbungsmethode (s. Anhang).

Die einzelne Spore besteht aus der Sporenmembran und dem Sporenplasma, das nach neueren Untersuchungen im Innern wieder einen Kern enthält. Manche Forscher nehmen sogar eine doppelte Sporenmembran an, eine derbelastische äußere (Ektoplasma), die bei der Aus-

keimung zerreißt und dem austretenden jungen Bazillus vielfach noch kappenartig aufsitzt, und eine feinere innere, die später zur Außenhülle des neugebildeten Bazillus wird.

Die Auskeimung der Sporen erfolgt nach dem Zerfall der Mutterzelle und dem Freiwerden der Spore derart, daß die Spore allmählich ihren Glanz verliert, sich in die Länge streckt und schließlich die Sporenmembran sprengt. Bei bestimmten Bakterienarten reißt die letztere an dem einen Polende ein, bei anderen in der Mitte der Längsseite; man unterscheidet danach polare und äquatoriale Sporenauskeimung.

Die Sporen sind gegen alle äußeren Schädlichkeiten, physikalische sowohl wie chemische, unvergleichlich viel widerstandsfähiger als die vegetativen, d. h. durch Teilung sich vermehrenden Formen der Bakterien.

Außer den soeben besprochenen endogenen Sporen nahmen früher einige Autoren auch noch die Bildung von sogenannten „Arthrosporen“ (Gliedersporen) an, die allen denjenigen Bakterienarten eigentümlich sein sollten, bei denen endogene Sporen nicht nachweisbar waren. Den Arthrosporen wurde, trotzdem sie in der Form von den gewöhnlichen vegetativen Formen nicht wesentlich abweichen, höchstens etwas größer sein sollten, eine besondere Widerstandsfähigkeit zugesprochen. Wie die neueren Forschungen ergeben haben, ist die Annahme derartiger Arthrosporen durchaus unberechtigt. Jene resistenteren Exemplare sind nur die lebenskräftigsten Elemente einer Kultur, sie sind durch keine besonderen Merkmale charakterisiert und bieten auch nicht annähernd eine derartige Widerstandsfähigkeit wie die endogenen Sporen. Wir müssen also annehmen, daß sämtliche Dauerformen der Bakterien endogenen Ursprungs sind.

Wenn wir die morphologischen Verhältnisse der Bakterien, die hier in kurzen Umrissen gezeichnet wurden, überblicken, so sind sie wohl scharf genug ausgeprägt, um die Bakterien der einen oder anderen Klasse, derjenigen der Bazillen, Kokken oder Spirillen einzureihen. Aber zur Differenzierung der Arten innerhalb der großen Klassen sind sie nur von untergeordnetem Werte. Hier treten die kulturellen Merkmale, die biologischen Eigenschaften und Fähigkeiten in ihr Recht. Namentlich die Immunitätsreaktionen, zu denen die Bakterien in fast ausnahmslos streng spezifischen Beziehungen stehen, haben sich mehr und mehr als brauchbar bei der Aufstellung eines natürlichen Systems der Bakterien gezeigt.

Literatur.

E. Gotschlich, Allgemeine Morphologie der pathogenen Mikroorganismen. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 1.
F. Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1872—1883.
Zopf, Zur Morphologie der Spaltpflanzen. Leipzig 1882.
Kruse u. *Frosch,* Die allgemeine Morphologie der Mikroorganismen in *Flügges* Werk „Die Mikroorganismen“. Leipzig 1896.
Bütschli, Bau der Bakterien. Leipzig 1890.
R. Koch, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 1 u. 2.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878.
Reichert, Über die Sichtbarmachung der Geißeln und Geißelbewegung der Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriologie, Orig. Bd. 51.

3. VORLESUNG.

Allgemeine Biologie der pathogenen Mikroorganismen.

Begrenzung des Stoffes.

Wenn im folgenden ein kurzer Überblick über die allgemeine Biologie der Mikroorganismen gegeben wird, so sind davon die Protozoen ausgenommen. Die für diese geltenden allgemeinen biologischen Tatsachen sollen in einem besonderen Kapitel weiter unten („Die wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen") abgehandelt werden. Sowohl die Lebensbedingungen wie die Lebensäußerungen der Mikroorganismen sind außerordentlich verschieden, ihre Differenzen bedingen neben der Verschiedenheit der Form hauptsächlich die Unterscheidung der einzelnen Arten. In diesem allgemeinen Kapitel ist es nur möglich, eine Anzahl von biologischen Merkmalen herauszugreifen, die einer größeren Anzahl von Mikroorganismen, Bakterien, Sproß- oder Schimmelpilzen, gemeinsam sind. Die Beschreibung der speziellen Lebensäußerungen und Lebensbedingungen der Mikroben bildet ja den Inhalt derjenigen Abschnitte dieses Werkes, die sich mit den einzelnen Krankheitserregern beschäftigen. In diesem Kapitel müssen Tatsachen mitgeteilt werden, die bei den nicht als Krankheitserreger in Betracht kommenden Bakterienarten, den Saprophyten, gefunden sind und Geltung haben. Gerade bei den Saprophyten ist es besonders leicht, gewisse Vorgänge gut zu studieren, deren Beobachtung bei den pathogenen Mikroben mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Es werden aber auf diese Weise allgemeine Gesichtspunkte gewonnen, die für die Untersuchung auch der pathogenen Mikroorganismen von Bedeutung sind.

Bewegungsfähigkeit.

Ein besonders charakteristisches Merkmal vieler Mikroorganismen ist die Beweglichkeit. Sie wird vermittelt durch Bewegungsorgane, die sog. Geißeln, deren Anordnung am Bakterienleib im vorigen Kapitel auseinandergesetzt ist. Die Bewegungsfähigkeit der einzelnen Arten ist in hohem Maße abhängig von den Medien, in denen sie sich befinden. Ferner hat die Temperatur der Substrate einen Einfluß auf die Beweglichkeit der Mikroben und deren Intensität. Höhere Wärmegrade können lähmend auf die Bewegungsorgane wirken, ebenso spezifische Sera und viele Desinfizientien sowie entwicklungshemmende Substanzen; manche Mikroorganismen büßen ihre Beweglichkeit bei niederen Temperaturen ein. Die Sporulation wirkt bei einzelnen Arten hemmend auf die Be-

wegung. Eine ganze Anzahl Stoffe haben, wie namentlich durch die Untersuchungen von *Pfeffer* bekannt geworden ist, Einfluß auf die Richtung, in der die Bewegung der in einer Flüssigkeit frei verteilten Mikroorganismen stattfindet. So wirken gewisse Säuren direkt anziehend auf verschiedene Mikroben, während sie andere abstoßen. Taucht man z. B. ein Kapillarröhrchen mit Apfelsäurelösung in eine Aufschwemmung von verschiedenen Bakterien, so sammeln sich einige Arten an der Öffnung der Kapillare an, während andere abgestoßen werden. Man hat diese Vorgänge, bei denen also den Mikroorganismen infolge chemischer Prozesse eine bestimmte Bewegungsrichtung gegeben wird und wo eine Ansammlung an denjenigen Punkten stattfindet, an welchen die anziehende in größter oder die abstoßende Substanz in geringster Konzentration sich befindet, als positive bzw. negative Chemotaxis bezeichnet.

Wachstum auf Nährböden.

Die Vermehrungsfähigkeit auf zusagenden künstlichen Nährböden ist eine für alle Mikroorganismen gemeinsame Lebensäußerung. Nur bei einer ganz kleinen Zahl von Bakterienarten ist es bis jetzt nicht gelungen, sie auf künstlichen Nährböden zur Vermehrung zu bringen. So sind z. B. bisher die Bemühungen erfolglos gewesen, verschiedene pathogene und saprophytisch vorkommende Bakterienarten, namentlich Spirillen, zu züchten. Über die zum Wachstum der Mikroorganismen notwendigen Nährstoffe werden wir später sprechen (vgl. S. 36). Alle Mikroorganismen verändern beim Wachstum die Nährböden, die mannigfaltigsten chemischen Prozesse hervorrufend. Eine konstante Begleiterscheinung dieser Vorgänge ist die Bildung von Säure und Alkali. Man kann die Mikroorganismen nach ihrer Eigenschaft, Säure oder Alkali auf künstlichen Nährböden zu bilden, direkt in zwei Gruppen trennen. Über die Erkennung dieser Vorgänge mittelst gefärbter Nährböden sei auf die Kapitel „Typhus abdominalis", „Paratyphus" und „Bazillenruhr" verwiesen.

Von Bedeutung für das Wachstum der Mikroben ist ferner der Kochsalzgehalt der Substrate, dessen Optimum für die meisten pathogenen Arten 0·5—0·8 % beträgt.

Vermehrung im Tierkörper.

Nicht nur auf künstlichen Nährböden vermehren sich die Mikroorganismen, sondern auch im Körper des lebenden Tieres können sie zur Ansiedlung und Vermehrung gelangen. Wenn sie hierbei krankmachende Vorgänge auslösen, die sich durch direkte oder indirekte Wirkung (Gift), in Störungen der Funktionen einzelner Organe oder des Gesamtorganismus äußern und zu anatomischen Veränderungen führen, so spricht man von pathogenen Mikroorganismen (Menschen- bzw. Tierpathogenität).

Plasmolyse und Plasmoptyse.

Sowohl auf künstlichen Nährböden wie im Tierkörper kommen zwei Lebensäußerungen in ausgedehntem Maße zur Beobachtung, die zu dem Untergang der Bakterien, Sproßpilze etc. in engster Beziehung stehen. Es sind dies die Plasmolyse und Plasmoptyse. Unter Plasmolyse versteht man die Auflösung des Plasmas der Mikroorganismen. Es handelt sich hier im wesentlichen um einen Zerfallsvorgang; die Leibessubstanz der Bakterienzellen oder Sproßpilze bildet Körnchen und retrahiert sich auf einzelne Partien, die unter Umständen restlos der Auflösung verfallen. Bei der Plasmoptyse handelt es sich um eine mehr oder minder rasch erfolgende Ausstoßung der Leibessubstanz oder eines Teiles von ihr aus dem Innern der Mikroorganismenzelle. Die

Plasmoptyse wird vor allen Dingen bei denjenigen Keimen in Frage kommen, die mit einer deutlich abgegrenzten Membran versehen sind. Beide Vorgänge, die Plasmolyse wie die Plasmoptyse, spielen sich in ausgedehntem Maße überall da ab, wo die Mikroorganismen zugrunde gehen, also in fast allen älteren Bakterienkulturen, in denen Involutionsformen und Degenerationsformen auftreten. Auch im Tierkörper treten beim Zugrundegehen der pathogenen und der saprophytischen Keime, wenn letztere in größerer Menge einmal in die Gewebe gelangt sind, diese Vorgänge auf. Die Ursachen der Plasmolyse und Plasmoptyse können sehr verschiedenartig sein. Es ist deshalb nicht erlaubt, aus dem Vorgang selbst Schlüsse auf das auslösende Agens zu ziehen.

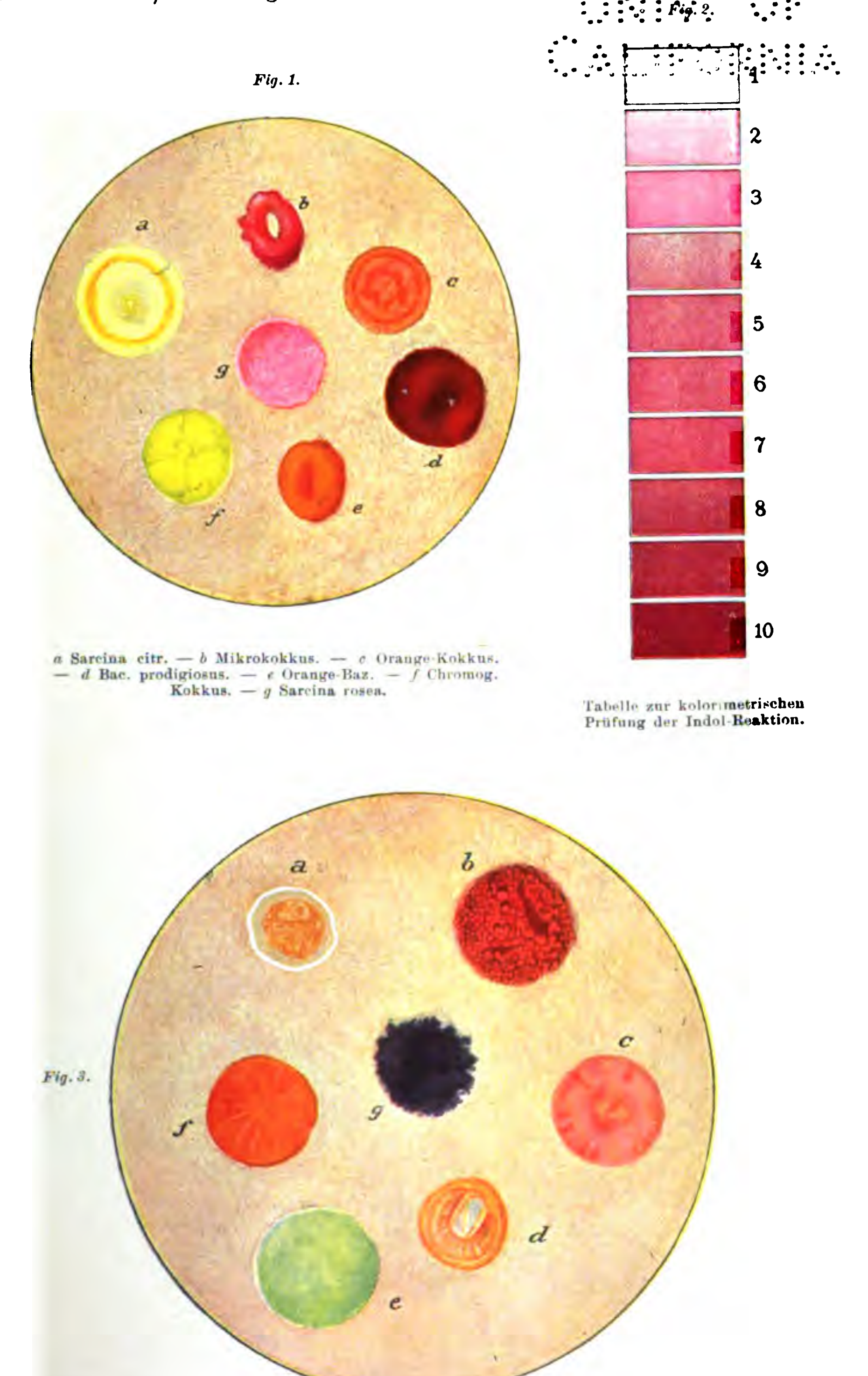
Sporenbildung.

Viele Mikroorganismen weisen eine Sporenbildung auf, deren biologische Bedeutung von zwei Gesichtspunkten aus betrachtet werden kann. Die Sporen dienen sowohl als widerstandsfähige Dauerformen der Arterhaltung, als auch, wie *Gärtner* exakt nachgewiesen hat, der Fruchtbildung. Das die Sporenbildung auslösende Moment ist in erster Linie der Mangel an Nährstoffen, nachdem die Entwicklung der vegetativen, d. h. sporenlosen Formen der Bakterien eine Zeitlang bei ausreichender Ernährung gut vor sich gegangen war. Überernährung scheint den Eintritt der Sporenbildung zu verhindern. Auch der Feuchtigkeitsgehalt der umgebenden Medien ist nach den Versuchen *v. Esmarchs* nicht ohne Einfluß auf die Sporulation; denn diese bleibt aus, sobald nicht genügend Feuchtigkeit vorhanden ist.

Physikalische und chemische Leistungen.

Auch die Auslösung physikalischer Phänomene gehört zur Lebensäußerung mancher Mikroorganismen. Hier ist zu nennen die Produktion von Farbstoffen (Taf. 3, *Fig. 1 und 3*), ferner die Eigenschaft mancher Arten, im Dunkeln leuchtende Kolonien zu bilden (Phosphoreszenz) oder aber den Nährboden fluoreszierend erscheinen zu lassen. Alle Mikroorganismen erzeugen beim Wachstum Wärme. Es handelt sich oft um recht erhebliche Leistungen. Es sei nur an die starke Erwärmung von Mist, Heu u. dgl. als Folge der Bakterienwucherung erinnert. In letzter Instanz liegen allen diesen Vorgängen, auch wenn sie mehr physikalischer Natur sind, ebenso wie z. B. der Wärmeerzeugung bei den Zellen höherer Organismen, doch chemische Prozesse zugrunde, wie sie beim Stoffwechsel der Bakterien ausgelöst werden. *Gotschlich* und später *Tangl* sowie *Rubner* haben festgestellt, daß der beim Bakterienwachstum erfolgende Energieverbrauch ein recht erheblicher ist. Die Energie wird von den Bakterien den Nährsubstraten entnommen und in plastische Leistungen — Wachstum und Fortpflanzung — sowie in dynamogene — Wärmeerzeugung und Ortsbewegung — umgesetzt. Der dynamogene Anteil des Energieverbrauchs ist 2—3mal so groß als der plastische, welch letzterer durch Bestimmung der Verbrennungswärme der Bakterien ermittelt wird.

Diese chemischen Vorgänge, die von Mikroorganismen ausgelöst werden, sind von der größten Bedeutung für das gesamte organische Leben; denn Verwesung und Fäulnis, durch die der Kreislauf der organischen Substanzen ermöglicht wird, sowie zahlreiche andere Vorgänge, die auch bei der Herstellung vieler Nahrungs- und Genußmittel eine große Rolle spielen, sind ohne Wirkung der Mikroorganismen nicht möglich. Sie sind zum Teil sehr komplizierter Natur und unserer Kenntnis noch keineswegs völlig erschlossen. Namentlich gilt dies von denjenigen



a Sarcina citr. — *b* Mikrokokkus. — *c* Orange-Kokkus. — *d* Bac. prodigiosus. — *e* Orange-Baz. — *f* Chromog. Kokkus. — *g* Sarcina rosea.

Tabelle zur kolorimetrischen Prüfung der Indol-Reaktion.

a Sarcina aurantiaca. — *b* Aktinomycespilz. — *c* Staphylococcus roseus. — *d* Säurefestes Bakterium. — *e* Bac. fluoresc. liquef. — *f* Streptothrix. — *g* Bac. violaceus.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Vorgängen, die seitens der pathogenen Arten innerhalb des Tierkörpers ausgelöst werden.

Die Mikroorganismen sind namentlich bei den Umsetzungen, denen der Stickstoff, Kohlenstoff, Sauerstoff und Schwefel in den organischen Verbindungen des Eiweißes, der Kohlehydrate und Fette dauernd unterworfen sind, beteiligt. Man kann sagen, daß ohne Mitwirkung der Bakterien ein Kreislauf der genannten Stoffe und vieler anderer, die auch eine Bedeutung für die Entwicklung der belebten Natur überhaupt haben, und damit der Fortbestand der lebenden Pflanzen- und Tierwelt in ihrer jetzigen Form nicht möglich wäre. Wenn wir zuerst kurz die Rolle der Mikroorganismen bei den Umsetzungen des Stickstoffs skizzieren, so müssen wir unterscheiden zwischen den denitrifizierenden und den nitrifizierenden Bakterien. Die verschiedenen Arten der denitrifizierenden Bakterien befördern durch Reduktion und Oxydation in mannigfacher Symbiose den Stickstoff aus den hochmolekularen Eiweißverbindungen, indem sie diese allmählich abbauen, in einfachere organische Körper und führen ihn schließlich in die anorganischen Endprodukte des Ammoniaks, der Salpeter- und salpetrigen Säure bzw. in deren Salze über. Hierbei wird ein Teil des Stickstoffs als Gas in Freiheit gesetzt. Der Abbau des Eiweißes, in dem ja hauptsächlich der Stickstoff in der organischen Natur enthalten ist, erfolgt in einer Stufenleiter, deren sämtliche Glieder wir noch nicht kennen, ebensowenig, wie die einzelnen Phasen des Eiweißabbaues durch die tierischen und pflanzlichen Zellen bekannt sind. Die stickstoffbindenden oder nitrifizierenden Bakterien vermögen der Luft den gasförmigen Stickstoff zu entziehen und zunächst in eine Form einfachster anorganischer Verbindungen (Ammoniak) überzuführen. Die bekanntesten unter ihnen sind die sogenannten Knöllchenbakterien, Bacterium radicicula sowie Clostridium pasteurianum. Während die denitrifizierenden Bakterien hauptsächlich zur Gruppe der Fäulnisbakterien (Bac. proteus und Bac. putrificus) gehören und zum Teil den Stickstoff in freier Form oder als Ammoniak bei der Zerstörung der Eiweißkörper in Freiheit setzen, können die stickstoffbindenden oder nitrifizierenden Bakterien stickstoffreiche Verbindungen, neben Ammoniak auch Eiweiß pflanzlicher Natur mit Hilfe des Stickstoffes der Luft synthetisch erzeugen. Es sei hier bemerkt, daß der so als Bakterieneiweiß aus der Luft gewonnene Stickstoff nunmehr von Pflanzen, z. B. den Hülsenfrüchten, aufgenommen werden kann, die ihrerseits eine große Menge stickstoffreicher Eiweißverbindungen in ihren Zellen ablagern. Die nitrifizierenden Bakterien finden sich vielfach in den Wurzelknollen von Pflanzen, die außerordentlich stickstoffreiche Samen und Früchte liefern, z. B. bei den Leguminosen, Lupinen, Luzernen, sowie verschiedenen Kleearten. Exakte Versuche haben gezeigt, daß bei dem Wachstum der Knöllchenbakterien in der Wurzel der genannten Pflanzen die Ablagerung von Stickstoff in den Samen um so größer ist, je stärker diese Bakterien wuchern. Die Mengen von Stickstoff, die durch Vermittlung der Bakterien aus dem Stickstoff der Luft so in Form von Pflanzeneiweiß gewonnen werden können, sind außerordentlich groß. 1 *ha* Land, bebaut mit Leguminosenfrüchten, nimmt 150 *kg* Stickstoff aus der Luft auf, der nun wieder durch die stickstoffaufnehmenden Getreidearten, wenn jene Pflanzen als Dungmittel benutzt werden, dem Boden zurückgewonnen werden kann. Zu den Methoden der rationellen Landwirtschaft gehört es deshalb, die

Felder abwechselnd mit Leguminosen und Getreiden zu bestellen. Diese Beispiele mögen genügen, um die große Bedeutung der Bakteriologie für die wissenschaftliche Erforschung der Lebensvorgänge und für die praktische Landwirtschaft zu zeigen.

Gewisse Mikroorganismen haben die Eigenschaft, den Harnstoff durch ammoniakalische Gärung zu zersetzen. Bei der Zerlegung der Eiweißkörper kommen gleichfalls verschiedene Prozesse zustande. Bestimmte anaërobe Bakterien rufen ganz bestimmte Zersetzungsvorgänge der stickstoffhaltigen organischen Verbindungen hervor. Es werden Gase, flüssige und feste Verbindungen gebildet, die zum größten Teil stinkend sind (stinkende Fäulnis). Das Wesen des Fäulnisprozesses in chemischer Beziehung ist das Vorherrschen der Reduktionsvorgänge, wenngleich auch durch aërobe, also oxydierende Keime eine Eiweißfäulnis erzeugt werden kann. Es gibt außerordentlich viele spezifische Fäulnisvorgänge. Im Gegensatz zur Fäulnis verläuft die Zersetzung der Eiweißkörper durch die Fermente von Mikroorganismen, die nur bei Sauerstoffzutritt wachsen, die Verwesung, vorwiegend unter Entwicklung gewisser nicht riechender Gase. Bei der Verwesung handelt es sich im Gegensatz zur Fäulnis um einen Oxydationsprozeß, wobei aus den höchst komplizierten Eiweißverbindungen durch zahllose Zwischenstufen die allereinfachsten chemischen Verbindungen, Nitrate, Sulfate und Kohlensäure hervorgehen.

Im engen Zusammenhang mit dem oben geschilderten Kreislauf des Stickstoffes steht derjenige des Schwefels, der in vielen Eiweißverbindungen vorkommt. Der bei der Eiweißzersetzung z. B. durch Fäulnisbakterien meist in Form von Schwefelwasserstoff frei werdende Schwefel wird von bestimmten Bakterienarten rasch aufgenommen. Die „Schwefelbakterien", z. B. Beggiatoa und Thiothrix, haben die Fähigkeit, den Schwefel in Form von kleinen amorphen Körnchen im Protoplasma abzulagern. Unter bestimmten Verhältnissen sind diese Bakterien sogar imstande, den Schwefel weiter zu verbrennen, indem sie ihn in Schwefelsäure selbst umwandeln. Einige dieser sogenannten „Schwefelbakterien" erzeugen einen purpurroten Farbstoff, das „Bakterienpurpurin" und heißen deshalb Purpurbakterien. Das Bakterienpurpurin befähigt diese Bakterien, Kohlensäure aus der Luft aufzunehmen und diese letztere zur Bildung von Kohlehydraten zu verwenden, und zwar in Form von Glykogen. Die Fähigkeit, Kohlehydrate aufzubauen, erlangen die Purpurbakterien erst, wenn sie den aufgenommenen Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff als Endprodukt der Verbrennung wieder in Freiheit gesetzt haben. Es sei hier noch erwähnt, daß fast alle Mikroorganismen, auch die pathogenen nach *Petris* Untersuchungen, Schwefelwasserstoff erzeugen.

Bei dem Kreislauf des Kohlenstoffes, an dem die Mikroorganismen ebenso wie Pflanzen und Tiere teilnehmen, spielt die Hauptrolle der Abbau der Kohlehydrate durch Gärung. Früher bezeichnete man nur diejenigen Zerlegungen von Kohlehydraten als Gärung, bei denen auch gasförmige Produkte gebildet wurden. Je mehr man in neuerer Zeit aber in das Wesen der Gärung eingedrungen ist, desto mehr ist man dazu übergegangen, den Ausdruck Gärung auf alle durch Fermente erfolgenden Zerlegungen von Kohlehydraten, ja überhaupt von organischem Material anzuwenden. Man rechnet also auch die Zerlegung der Eiweißkörper, die Fäulnis und Verwesung, da sie durch von Bakterien ge-

lieferte Fermente und Enzyme erfolgt, den Gärungsvorgängen im weiteren Sinne zu. Es gibt außerordentlich viele Gärungen, bei denen spezifische Produkte entstehen. Der Mehrzahl spezifischer Gärungsprozesse entspricht ein spezifischer Mikroorganismus, der seinerseits ein oder mehrere spezifische Fermente und Enzyme liefert.

Wenn wir zunächst die Zerlegung der Kohlehydrate überblicken, so ergibt sich, daß die Gärungserreger imstande sind, sowohl die Zellulose wie das Glykogen bzw. den Milch- und Rohrzucker und endlich das Pektin sowie die Hemizellulose anzugreifen. Sowohl die pflanzliche und tierische Stärke, die zu Rohr- und Milchzucker vergoren wird, wie die Zellulose und das Pektin, verfallen spezifischen Gärungen. Der Abbau der Kohlehydrate vollzieht sich unter dem Einfluß der spezifischen Gärungserreger mit Hilfe der spezifischen Fermente in bestimmten Abbaustufen. Zunächst entstehen die sogenannten Schleimstoffe, die je nach dem Ausgangsmaterial verschieden sind. Während aus tierischer Stärke, dem Glykogen, vorwiegend Milch- und Rohrzucker gebildet wird, entstehen aus der Zellulose die Gummiarten, Pilz- und Pflanzenschleime und die Hemizellulose bzw. Pilzzellulose, aus dem Pektin die Pektose oder Pektinsäure. Diese Stoffe finden sich auch als Vorstufen der gärungsfähigen Zuckerarten beim Aufbau der Kohlehydrate, die gleichfalls durch Mikroorganismen erfolgt. Das Bindeglied für den Aufbau und Abbau der Kohlehydrate bildet die Ameisensäure. Sie wird als Abbauprodukt bei der alkoholischen Gärung neben Alkohol und Kohlensäure durch viele Bakterien und namentlich auch durch Schimmelpilze sowie Hefen erzeugt. Die Ameisensäure dient ihrerseits wieder zum Aufbau der Kohlehydrate denjenigen Mikroorganismen, die höhere Kohlehydrate erzeugen. Als ein wichtiges Endprodukt der Alkoholvergärung der Zuckerarten durch Hefe findet sich ein dreiatomiger Alkohol, das Glyzerin. Aus diesem entstehen sehr häufig die Alkohole der höheren Reihen, die sich, vielfach an Fettsäure gebunden, als sogenannte Ester finden. Die höherwertigen Alkohole können aber auch durch Bakterien erzeugt werden und verdanken dann wieder ihre Entstehung der Fettsäure bzw. der Milchsäure. Von Hefen werden nur diejenigen Zuckerarten zerlegt, in deren Molekül die Zahl der Kohlenstoffatome 3 oder ein Multiplum davon beträgt; die Bakterien dagegen vergären auch die 5atomigen Zuckerarten. Im Gegensatz zu den vergärbaren Kohlehydraten sind die Pentosen von den Hefen und den meisten Bakterien nicht vergärbar. Nur wenige Bakterien, z. B. die Essigsäurebakterien, sind imstande, die Hemizellulose zu vergären, wobei nicht nur Essigsäure, sondern auch Ameisensäure, Alkohol und Bernsteinsäure erzeugt wird.

Als wichtig zu erwähnen ist noch die Entstehung von organischen Säuren bei der Gärtätigkeit der Hefen und Schimmelpilze. Es seien hier nur erwähnt die Weinsäuregärung durch Aspergillusarten und Hefen, die Apfelsäuregärung sowie die Zitronensäuregärung durch Hefen oder Mukorarten; ferner die Entstehung von Oxalsäure durch Aspergillus- und Pernizilliumarten. Durch manche Bakterien werden die Säuren noch weiter oxydiert, sodaß als Endprodukte Kohlensäure und Wasser entstehen; auch Alkohole können, z. B. durch Schimmelpilze, in dieser Weise verbrannt werden. Bei diesen Oxydationsprozessen werden von den Bakterien, namentlich aber von den Schimmelpilzen und den

Hefen, Glykogen und pflanzliche Stärke, die Granulose, in den Zellen abgelagert.

Enzyme und Fermente.

Die Wirkungsweise der Mikroorganismen auf Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette ist sehr vielgestaltig. Sie geschieht meist durch besondere Stoffe, die entweder in den Bakterienzellen vorhanden sind und nur beim Zugrundegehen der letzteren frei oder aber von den Mikroorganismen in ähnlicher Weise sezerniert werden, wie von den Drüsenzellen gewisse spezifische Fermente, z. B. Ptyalin, Pankreatin usw. Bei anderen Mikroorganismen, wie z. B. den Hefen, geht die Zersetzung so vor sich, daß die Nährflüssigkeit in die Zelle diffundiert (Zucker), dort zersetzt wird und daß dann die Zersetzungsprodukte ausgeschieden werden (Alkohol, Kohlensäure). Es handelt sich um Fermente und Enzyme. Mit Hilfe dieser Stoffe zerlegen die Mikroorganismen die organischen Verbindungen. Es entstehen eine ganze Reihe von Abbauprodukten einfacher wie auch sehr komplizierter chemischer Struktur. Nur in wenigen Fällen ist es gelungen, alle Phasen der hierbei sich abspielenden chemischen Prozesse zu verfolgen. Es hat sich auf Grund der neueren Forschungen herausgestellt, daß allen diesen verschiedenen Prozessen, die in wechselseitiger Beziehung stehen und in gewissem Grade gesetzmäßig voneinander abhängig sind, bestimmte und spezifische Enzyme entsprechen. In früherer Zeit machte man einen Unterschied zwischen Fermenten und Enzymen. Als Fermente wurden die geformten oder organisierten zelligen Elemente (z. B. Hefezellen), als Enzyme die ungeformten Stoffe (z. B. Speichel, Pankreassaft usw.) bezeichnet, welche die Fähigkeit haben, in Körpern höherer Molekularstruktur eine hydrolytische Spaltung zu erzeugen, ohne daß eine nennenswerte Abschwächung ihrer Wirksamkeit eintritt. Die scharfe Unterscheidung zwischen geformten und ungeformten fermentartigen Körpern hat heutzutage keine praktische Bedeutung mehr, weil nachgewiesen werden konnte, daß in letzter Instanz die Fermente wie die Enzyme mit Hilfe chemischer Körper wirken. So konnte *Buchner* zeigen, daß die fermentative Wirkung von Hefe auf dem Vorhandensein eines in den Hefezellen enthaltenen Enzymes, der Zymase, beruht. Die sogenannten geformten Fermente der älteren Autoren sind meist Mikroorganismen, die Enzyme sezernieren. Die ungeformten Fermente älterer und neuerer Autoren sind die Enzyme, auf deren Wirkungen alle sogenannten fermentativen Vorgänge beruhen.

Eigenschaften verschiedener Enzyme.

Über das Wesen der Enzymwirkung sind viele Theorien aufgestellt, die indes zu einer völlig befriedigenden Erklärung bisher noch nicht geführt haben. Es würde in das Gebiet der schwierigsten chemischen Probleme führen, die Einzelheiten der Enzymtheorien darzulegen. So wenig über das Wesen der Enzymwirkung bekannt ist, so gering ist unsere Kenntnis von der Chemie der Enzyme selbst. Man weiß nur, daß es hochmolekulare Körper sind, die eiweißähnliche Eigenschaften aufweisen Sie sind in Wasser, Glyzerin und verschiedenen Salzlösungen lösbar, leicht ausfällbar und werden ebenfalls leicht durch heterogene Niederschläge mitgerissen. Sie entfalten ihre Wirksamkeit nur innerhalb Temperaturen von ungefähr 12—58° C und verlieren, feucht erhitzt, ihre enzymatischen Eigenschaften bei 80° C. In trockenem Zustande sind sie bis auf 100° C und mehr, ohne Einbuße an Wirksamkeit zu erfahren, erhitzbar. Die Enzyme werden eingeteilt in solche, die oxydierend oder reduzierend wirken (Oxydasen, Reduktasen) und solche, welche hydrolytische Spal-

tungen bewirken. Unter letzteren kennt man Enzyme, die auf Zucker (Saccharase) oder auf Stärke und Zucker wirken (Diastase, Ptyalin, Invertin, Maltase, Laktase, Zymase), ferner Eiweiß lösende oder fällende (proteolytische, peptische und tryptische, Labfermente), Fett spaltende (lipolytische), Glykoside zerlegende (Emulsin, Myrosin), Gelatine spaltende (Gelatinase).

Die Methodik des Nachweises der Enzyme ist namentlich durch *Eijkman* vervollkommnet worden. Agar wird mit einer Emulsion des betreffenden, der Enzymwirkung zu unterwerfenden Materials versetzt, zu Platten ausgegossen und oberflächlich mit den zu prüfenden Bakterien beschickt. Wenn Enzymwirkung eintritt, so entstehen helle Höfe rings um die Bakterienkolonien. Auf Milchagar können auf diese Weise Kasein spaltende Enzyme, auf Fettagar Lipasen, auf Stärkeagar Diastasen nachgewiesen werden.

Den Eiweiß, Kohlehydrat und Fett spaltenden Eigenschaften, die auf der Bildung von spezifischen Fermenten und Enzymen beruhen, verdanken die Mikroorganismen die große Rolle, die sie in der organischen Natur spielen. Bei der Beseitigung des organischen, abgestorbenen Materials, bei der Fäulnis und Verwesung, bei der Bereitung von Nahrungs- und Genußmitteln, z. B. von Käse, Bier, Kefir, bei der Erschließung der in den Dungstoffen enthaltenen einfachen Körper, die von den Pflanzen zum Aufbau der komplizierten Eiweißverbindungen gebraucht werden, bei allen Vorgängen, die sich im Darm des Menschen abspielen, sind Mikroorganismen mit ihren Enzymen und Fermenten in mehr oder weniger ausgedehntem Maße beteiligt.

Fettspaltung.

Die auf Fett wirkenden Fermente führen eine Spaltung dieser Körper unter Bildung von Säuren herbei. Es ist jedem bekannt, wie leicht z. B. in Butter die Fette zersetzt werden. Man nennt diese auf Bakterienentwicklung beruhende Fettzersetzung der Butter „Ranzigwerden". Es entstehen hier zum Teil flüchtige Verbindungen, die sich durch ihren Geruch bei vielen Zersetzungen organischen Materials unangenehm bemerkbar machen. Auch die Selbstverdauung der Mikroben, wie sie in allen Kulturen von einer bestimmten Entwicklungszeit ab und mit zunehmendem Alter im gesteigerten Maße stattfindet, ist auf die Wirkung von Bakterienfermenten zurückzuführen.

Indolbildung.

Ein bei der Eiweißzersetzung entstehender Körper spielt eine besondere Rolle, weil er für differentialdiagnostische Untersuchungen herangezogen wird. Es ist das Indol, über dessen Nachweis das Nähere im Kapitel „Cholera asiatica" unter „Cholerarotreaktion" zu finden ist. Die Intensität der Indolreaktion kann mit Hilfe einer kolorimetrischen Tabelle (Taf. 3, *Fig. 2*) näher bestimmt werden. Eine große Anzahl pathogener Mikroorganismen hat die Fähigkeit, in künstlichen Nährböden Indol aus den Eiweißkörpern zu bilden.

Giftbildung.

Von größerer Bedeutung für die Pathologie ist die Eigenschaft der meisten pathogenen Mikroorganismen, entweder im Tierkörper oder auch bei künstlicher Züchtung im Reagenzglase spezifische Gifte zu erzeugen. Diese Gifte sind teils in den Zellen der Bakterien selbst enthalten und werden nur durch deren Zerfall frei, teils werden sie von den Bakterien sezerniert.

Die ersteren bezeichnet man als Endotoxine. Alle Bakterien, die Endotoxine enthalten, können also nur dadurch schädlich für den infizierten Organismus werden, daß sie in größerer Menge in ihm zugrunde gehen, wie dies fast bei allen Bakterieninfektionen eintritt. Die-

jenigen Mikroorganismen aber, welche die Fähigkeit haben, Gifte zu sezernieren, wirken auch toxisch, ohne daß es zu ausgedehntem Zerfall der Bakterien kommt. Bei den Tetanusbazillen z. B. kommt es schon in ganz jungen, 24—48stündigen Kulturen zu einer intensiven Bildung von sezernierten Giftstoffen.

Der Nachweis löslicher Toxine in flüssigen Nährböden ist in der Regel dadurch leicht zu erbringen, daß die durch geeignete Filter von den Bakterien getrennte Kulturflüssigkeit giftig wirkt. Er gelingt allerdings selbst da nicht immer, wo zweifellos eine Wirkung löslicher Giftstoffe eine Rolle spielt. Man muß daher annehmen, daß manche pathogene Mikroorganismen nur im Tierkörper lösliche Giftstoffe erzeugen.

Neben den spezifischen Giften, den Toxinen und Endotoxinen, über deren chemische Natur wir bisher verhältnismäßig wenig wissen — man faßt sie am besten als den Eiweißkörpern außerordentlich nahestehende Stoffe auf — und deren Reindarstellung bisher noch nicht gelungen ist, kommen den Bakterien nichtspezifische Gifte zu, die in ihrer Körpersubstanz enthalten sind. Die letztere stellt nicht einen für alle Bakterien einheitlichen Körper dar, sondern ist aus vielen Stoffen zusammengesetzt, von denen einige allerdings, die sogenannten Proteine, bei den meisten Bakterien vorkommen.

In faulenden Flüssigkeiten, namentlich auch in menschlichen und tierischen Leichen, entstehen bei der Fäulnis Gifte, die als Ptomaine oder Fäulnisalkaloide bezeichnet worden sind. Eine ganze Reihe derartiger Körper ist von *Brieger* in ihren chemischen und biologischen Eigenschaften näher untersucht worden. Es handelt sich hier um Stoffwechselprodukte von Mikroben, und zwar von Fäulnismikroorganismen.

Parasiten und Saprophyten.

Gleichgültig, ob man die Mikroorganismen nach den Lebensäußerungen oder nach den Lebensbedingungen einteilt, so ist die Trennung in pathogene oder parasitische einerseits und saprophytische andrerseits die wichtigste. Wenngleich die ersteren außerhalb des Tierkörpers, auf den sie in erster Linie angewiesen sind, meist mehr oder weniger rasch zugrunde gehen, so können doch auch parasitische Mikroorganismen ein saprophytisches Dasein führen. Allerdings sind nicht alle parasitischen Mikroben fakultative Saprophyten, sondern wir finden sowohl in der Klasse der Bakterien wie der Protozoen auch zahlreiche obligate Parasiten, die nur innerhalb des Tierkörpers, und zwar oft nur an bestimmten Stellen, sich lebend erhalten und vermehren können.

Nährstoffe für das Wachstum der Mikroorganismen.

Alle Bakterien gebrauchen zu ihrem Wachstum Wasser sowie kohlenstoff- und stickstoffhaltige Substrate. Wegen des Chlorophyllmangels können die Bakterien den Kohlenstoff nicht aus der Kohlensäure der Luft assimilieren. Sie nehmen die gelösten Nährstoffe durch Diffusion von ihrer Oberfläche aus auf. Die Ernährung und Assimilation speziell der pathogenen Mikroorganismen ist außerordentlich verschieden. Unter den stickstoffhaltigen Verbindungen werden in erster Linie die eiweißartigen Substanzen bevorzugt. Viele Bakterien gedeihen üppig nur auf Nährböden, die unverändertes menschliches Eiweiß enthalten, z. B. Meningokokken und Gonokokken. Außer den eigentlichen Eiweißkörpern (Globulinen, Albuminen) bevorzugen die pathogenen Mikroorganismen zu ihrer Ernährung leimartige Substanzen sowie die löslichen Abbauprodukte der Eiweißstoffe (Albumosen, Peptone); bei Gegenwart von stickstoffhaltigen

Substanzen bedürfen nicht alle pathogenen Arten der stickstofffreien Verbindungen, während andere Kohlehydrate, namentlich Traubenzucker und Glyzerin, zu ihrem Wachstum nötig haben. Fette werden von den auf künstlichen Nährböden gezüchteten Krankheitskeimen häufig gespalten. Das hierbei neben der Fettsäure entstehende Glyzerin wird vielfach als Nährmedium benutzt. Unter den mineralischen Bestandteilen der Nährböden spielt eine große Rolle die Phosphorsäure.

Viele pathogene Bakterien, die sehr hohe Anforderungen an das Nährsubstrat zu stellen scheinen, wachsen trotzdem auch auf sehr einfach zusammengesetzten eiweißfreien Nährböden (s. Anhang). So gelingt es z. B., auf der *Uschinsky*schen Nährlösung eine ganze Anzahl pathogener Mikroorganismen zur Vermehrung zu bringen und, wie *Proskauer* und *Beck* zeigten, läßt sich sogar ein üppiges Wachstum des Tuberkelbazillus in eiweißfreien Kulturflüssigkeiten erzielen.

Aërobiose und Anaërobiose.

Je nachdem die Mikroorganismen imstande sind, nur bei Sauerstoffgegenwart oder auch bei Abwesenheit des Sauerstoffs zu wachsen, werden sie eingeteilt in Aërobier und Anaërobier. Wie genaue analytische Untersuchungen gezeigt haben, wachsen allerdings die meisten sogenannten Anaërobier, selbst die, welche man früher als obligate zu bezeichnen pflegte, auch bei Gegenwart geringer Mengen von Sauerstoff. Manche Arten sind aber so ausgesprochene Anaërobier, daß sie ihr Wachstum einstellen, sobald die Sauerstoffspannung ein bestimmtes, oft sehr niedriges Maß überschritten hat. Man unterscheidet danach obligate und fakultative Anaërobier, und die gleiche Einteilung gilt auch für die Aërobier, d. h. die in erster Linie bei Anwesenheit von Sauerstoff wachsenden Mikroorganismen. Wichtig ist die Beobachtung, daß die Anaërobier imstande sind, den Sauerstoff aus den Nährböden abzuspalten, ohne ihn zum Assimilationsprozeß zu benutzen. Im Gegensatz hierzu benutzen die Aërobier den Sauerstoff der Luft direkt zur Assimilation.

Die Anaërobier lassen sich auch bei ungehindertem Zutritt der Luft züchten, wenn sie symbiontisch mit sauerstoffzehrenden Keimen wachsen. Es sind aber, wie namentlich die Arbeiten von *Bienstock, Fermi* sowie von *Tarrozzi* und *Pfuhl* gezeigt haben, nicht allein die reduzierenden und absorbierenden Wirkungen der Aërobier, sondern gewisse von den Mikroben erzeugte fermentartige Stoffe, die das Wachstum der Anaërobier direkt anregen und begünstigen. Solche Substanzen, über deren Natur noch nichts bekannt ist, sind auch in tierischen Geweben, namentlich in Leber, Milz und Nieren enthalten.

Reaktion des Nährmediums.

Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Mikroorganismen, die Art ihres Wachstums auf künstlichen Nährböden, die Erhaltung ihrer typischen Artcharaktere, ihre Fähigkeit, pathogene Wirkungen zu entfalten und für ihren Chemismus ist die Reaktion des Nährmediums. Viele Bakterienarten wachsen z. B. auf schwach alkalischen Nährböden nicht oder nur unter Bildung von Degenerationsformen, während sie auf gut alkalisierten Substraten eine üppige Entwicklung ohne Involutionserscheinungen zeigen. Andere Arten bevorzugen dagegen neutrale oder ganz schwach alkalische Nährmedien. Häufig verlieren die pathogenen Mikroorganismen ihre Virulenz vorübergehend und büßen gewisse Eigenschaften, z. B. gute Beweglichkeit, ein, wenn sie dauernd oder nur einige Male auf Nährmedien mit nicht zusagendem Alkalitätsgrad übertragen wurden.

Wachstumstemperaturen.

Von gleich großer Bedeutung für die gesamten Lebensäußerungen der Mikroorganismen ist die Temperatur, bei welcher die Züchtung stattfindet. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Wachstum einer Bakterienart desto üppiger und typischer ist, je mehr sich die Temperatur dem für diese Art gegebenen Optimum der Wärme nähert. Bei jeder Bakterienart lassen sich gewisse Grenzwerte nach oben und unten aufstellen, innerhalb deren eine Vermehrung stattfindet. Es gibt Bakterien, die sich bei 0° und sogar bei noch niedrigeren Temperaturen vermehren; andrerseits wachsen die sogenannten thermophilen Bakterien noch bei 50—70° C üppig. Pathogene Vertreter sind unter diesen letzten beiden Kategorien noch nicht gefunden worden. Konservieren lassen sich die meisten Mikroorganismen bei niedrigen Temperaturen, die zwischen 5—10° C liegen, also solchen, wie sie in unseren Eisschränken im Durchschnitt erzielt werden, außerordentlich viel besser als bei höheren Temperaturen.

Anpassung und Varietäten.

Bei längerer Einwirkung von Temperaturen, die 40° C übersteigen, gehen die pathogenen Mikroorganismen im allgemeinen verhältnismäßig rasch zugrunde. Man beobachtet allerdings bei derartigen Versuchen, daß eine gewisse Gewöhnung der Mikroben an höhere Temperaturen stattfinden kann. Milzbrandbakterien z. B., die bei 37° C das Optimum ihrer Entwicklungsfähigkeit auf künstlichen Nährböden haben, wachsen bei Temperaturen von 42—43° C anfangs ziemlich schwach, nach einigen Übertragungen wird aber das Wachstum immer üppiger. Es findet eine gewisse Anpassung einzelner besonders dazu geeigneter Individuen einer solchen Kultur an die veränderten Temperaturbedingungen statt. Allerdings hat eine solche eingreifende Veränderung dieser äußeren Bedingungen meist auch recht energische Wirkungen auf die Lebenseigenschaften und Lebensäußerungen der Mikroorganismen zur Folge. Allgemein gesagt, kommen also in den Lebensäußerungen unter verschiedenen Bedingungen bei fast allen Bakterien, auch bei den pathogenen, erhebliche Schwankungen vor. Aber bei längerer Einwirkung ungünstiger Einflüsse, wie hohe Temperaturen sie bilden, kommt es häufig zur Entstehung von Varietäten mit veränderten Eigenschaften, die dauernd bestehen bleiben. Eigentlich handelt es sich hier weniger um die Entstehung neuer Eigenschaften, als um den Verlust bereits bestehender. Es sind im wesentlichen Degenerationsvorgänge, die uns die Varietäten liefern.

Der Kreis dieser Variabilität ist im allgemeinen ein ziemlich enger, namentlich bei den pathogenen Mikroorganismen. Es ist nicht anzunehmen, daß innerhalb historischer Zeiten z. B. eine saprophytische Bakterienart sich in eine pathogene verwandelt. Wohl verlieren pathogene Arten durch äußere Umstände die Eigenschaft, Tiere zu infizieren, für die sie früher hoch infektiös waren, aber das Auftreten spezifischer, auf ganz differente Bedingungen angepaßter Eigenschaften ist bei den Mikroorganismen ebensowenig möglich wie bei den höheren Lebewesen. Gestützt wird diese Behauptung für die Mikroorganismen dadurch, daß die autochthone Entstehung von Seuchen bisher nie bewiesen worden ist. Nicht neue Spezies entstehen bei unseren Züchtungsversuchen und Umzüchtungen, sondern Spielarten, die morphologische oder biologische Differenzen, meist im Sinne einer Degeneration, aufweisen. So verlieren Kulturen ihre Beweglichkeit, sie zeigen andere Formen. Bakterienstämme z. B., die anfangs stark gekrümmte Vibrionen auf-

wiesen, lassen sich durch Fortzüchtung verwandeln in solche mit langen, fast geraden Individuen; die Fähigkeit Fermente zu bilden kann bei Fortzüchtung der Kulturen auf künstlichen Nährmedien während langer Zeiträume verloren gehen; lange Jahre fortgezüchtete Cholerakulturen z. B. verflüssigen die Gelatine nicht mehr, es entstehen Kulturen mit atypischen Kolonien. Die Virulenz der Mikroorganismen kann verloren gehen, umgekehrt läßt sich die einmal vorhandene oder vorübergehend herabgesetzte Virulenz mancher Bakterien für bestimmte Tierarten durch Passagen, d. h. dadurch, daß man den Mikroben durch die gleiche Tierart künstlich immer wieder durchschickt, steigern. Manche Kulturen, die schöne Farbstoffe erzeugen, verlieren diese Fähigkeit, z. B. Staphylokokken- und Prodigiosuskulturen. Der Milzbrandbazillus büßt in künstlichen Kulturen meistens seine Virulenz ein und bildet bestimmte Degenerationsformen innerhalb des Tierkörpers. So lassen sich die Beispiele noch vermehren.

Individuelle Differenzen.

Außer dieser Variabilität der Mikroorganismen, die zum Auftreten bestimmter Spielarten führt, weisen nun die Individuen einer und derselben Bakterienkultur oft erhebliche Unterschiede auf. Gerade diese individuellen Differenzen sind meist vorübergehend, da sie von der Zusammensetzung der Nährböden abhängen. Sehr deutlich zeigt sich das z. B., wenn man gefärbte Präparate aus einer Bakterienkultur herstellt. Färbbar werden Zellen dadurch, daß eine chemische Bindung, z. B. von basischen Anilinfarbstoffen, die durch physikalische Prozesse eingeleitet wird, mit bestimmten Bestandteilen des Bakterienleibes stattfindet. Zur Färbung genügt nicht allein die färbende Flüssigkeit, sondern es ist in erster Linie eine färbbare Substanz notwendig, die fähig ist, den Farbstoff zu binden. Man kann sich ohne weiteres jeden Augenblick davon überzeugen, daß in den meisten Bakterienkulturen leicht und schwer färbbare Mikroorganismen nebeneinander vorhanden sind.

Lebensdauer der Bakterien in Kulturen.

In jeder Bakterienkultur gehen die Keime meist verhältnismäßig rasch zugrunde. Eine Cholerakultur z. B., die nach 12stündigem Wachstum 40 Milliarden Keime enthält, weist nach 36 Stunden, wie *Gotschlich* und *Weigang* zeigten, nur noch eine halbe Milliarde entwicklungsfähiger Keime auf. Nicht immer, aber sehr häufig verlieren die abgestorbenen oder nicht mehr entwicklungsfähigen Keime auch die Fähigkeit, färbbar zu sein; manche Mikroorganismen, die eine elektive Färbung aufweisen, können diese auf Nährböden, die ihnen nicht zusagen, verlieren.

Symbiose und Antagonismus.

Die Mikroorganismen zeigen bei künstlichen Züchtungen und bei ihrer Assoziation im natürlichen Vorkommen nicht selten die Neigung, nur mit bestimmten Arten zusammen sich zu vermehren. Man bezeichnet diese Erscheinung als Symbiose. Umgekehrt wachsen manche Mikroben nicht bei Gegenwart bestimmter anderer Spezies, es findet hier ein Antagonismus statt. Die Bakterienassoziationen, wie sie bei der Symbiose beobachtet werden, spielen eine Rolle in der Nahrungsmittelindustrie, z. B. bei der Reifung von Käsesorten. Aber auch im Tier- und Menschenkörper scheint die Symbiose verschiedener Mikroben zuweilen für das Zustandekommen eines pathologischen Prozesses wesentlich zu sein. Es möge nur an die begünstigende Rolle der Streptokokken für das Wuchern von anderen pathogenen Bakterien erinnert werden. Die Symbiose mehrerer Bakterienarten in Kulturen ist besonders von *M. Neisser*

an den Influenzabazillen und Gonokokken bei deren Assoziation mit Xerosebazillen studiert worden. Die Xerosebazillen bilden hier die „Amme“ für die ersteren.

Mutationen. Neben den eben geschilderten allmählichen Veränderungen, die eigentlich nichts anderes als durch äußere Umstände bedingte Anpassungs- und Degenerationserscheinungen sind, kommt bei den Mikroorganismen gelegentlich eine scheinbar ohne Kausalnexus auftretende, sprunghafte Variation vor. Man bezeichnet diesen Modus des spontanen Variierens nach dem Vorgange von *Hugo de Vries* als Mutation, wenn mit ihm das Auftreten positiver neuer Eigenschaften verbunden ist. Die klassischen Untersuchungen dieses Autors haben gezeigt, daß die Mutation zur Entstehung neuer Typen und Rassen führen kann. Von der Variabilität, bei der vorhandene Artmerkmale durch Anpassung verringert oder verstärkt werden, ist die Mutation also prinzipiell durchaus verschieden. Mit Recht sagt *de Vries*: „Die gewöhnliche Variabilität kann auch bei dem schärfsten Anhalten der Selektion nicht zu einem wirklichen Überschreiten der Artgrenzen führen, viel weniger noch zur Entstehung neuer, konstanter Merkmale.“ Die durch Mutation erworbenen Eigenschaften sind dem Protoplasma so adhärent, daß sie vererbt werden.

Die Mutation ist wohl am leichtesten verständlich, wenn wir annehmen, daß die dem Protoplasma innewohnenden Kräfte durch Reize, deren Wirkung oft verzögert und daher nicht direkt nachzuweisen ist, auf Grund der inneren chemischen Vorgänge den biologischen Entwicklungsprozeß verändern. In letzter Instanz erfolgt die Mutation also auch nicht ohne Ursache, sie ist vielmehr nur durch Bedingungen und Reize, die zeitlich in der Entwicklung oft weit zurückliegen, bedingt. Weshalb die Reize und äußeren Ursachen nur bei einem Teil der Individuen wirken, entzieht sich noch völlig unserer Kenntnis. Vielfach sind die Ursachen innerhalb der Zellen selbst gelegen und werden dann als die primären Keimvariationen, wie sie *Weismann* im Auge hatte, aufzufassen sein. Die Ursache ist im molekularen Gefüge der Zelle, das unbekannte Faktoren geschaffen haben, begründet; sie bleibt oft adhärent und kann mit der Zelle vererbt werden. Aus diesem Grunde sind wir auch ohne Einfluß auf die Mutation insofern, als wir sie nicht willkürlich und zeitlich beherrschen oder überhaupt hervorrufen können. Durch die Erfahrung haben wir vielmehr nur einige Bedingungen kennen gelernt, die Mutationen auslösen können. Die neuen Eigenschaften, die als Mutationswirkungen auftreten, können geringfügig oder bedeutend sein. Im ersten Fall entstehen die Spielarten, im letzteren die neuen Rassen und Typen. Besonders interessant und wichtig ist die häufig und bei vielen Mikroben gemachte Beobachtung des plötzlichen Rückschlages mancher neuer Rassen in die alten Typen. Diese Frage hat bei den saprophytischen Bakterien bisher nur theoretische und rein wissenschaftliche Bedeutung. Ein Übergang von rein saprophytischen Mikroben in pathogene — woraus das Auftreten neuer pathogener Arten resultieren würde — ist innerhalb historischer Zeiten bisher nicht beobachtet worden. Bei den pathogenen Arten, namentlich den einander nahestehenden, spielt die Mutation eine große Rolle. In exakter Weise ist in neuerer Zeit durch *M. Neisser, Massini, Burk* und *Kowalenko* die Mutation bei Bacterium coli festgestellt. Bei Protozoen bietet das durch Mutation zu erklärende Auftreten

von serumfesten Trypanosomenstämmen ein Beispiel. Besonders die Pathogenität der Mikroben selbst ist der Mutation zugänglich. Die Züchtung in bestimmten Tierspezies begünstigt den Eintritt der Mutation und ist deshalb nicht nur theoretisch wichtig, sondern kann es auch für die Praxis sein.

Die Stufenleiter, auf der die Mutation von den gegebenen zur Bildung veränderter Spezies führt, weist nach *Gotschlich* als erste Stufe die Spielart auf. Die sprunghaft und scheinbar spontan aufgetretenen Eigenschaften sind vorübergehend; bleiben sie aber längere Zeit bestehen, so kommt die neue Rasse zustande, aus der übrigens auch noch ein Rückschlag möglich ist. Je schwerer die durch Mutation entstandenen Eigenschaften künstlich zerstörbar sind, desto mehr wird aus der neuen Rasse des betreffenden Mikroorganismus ein neuer Typus.

Über die Einzelheiten der Mutationsvorgänge ist noch Näheres bei den Kapiteln: Typhus (serumfeste Stämme), Pest (Mutation der Koloniebildung und Pathogenität), Cholera (Kolonie- und Hämolysinbildung und Pathogenität), Tuberkulose (Typus bovinus und humanus), Trypanosomen (die einzelnen auf bestimmte Tierarten eingestellte Stämme) nachzusehen.

Literatur.

Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig 1896.
Gotschlich, „Allgemeine Biologie" in *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 1. Gustav Fischer, Jena 1902 u. Ergänz.-Bd. 2, 1909.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878.
Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings. 1885.
Nencki, Über die Zersetzung der Gelatine. Bern 1876.
E. Buchner, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 30.
R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Tuberkulose. Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 1. Springer, Berlin.
Pasteur, Mitteilungen über Gärung und Fäulnis. Comptes rendus de l'acad. des sciences, Paris.
R. Koch, Die Milzbrandkrankheit. *Cohns* Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Breslau 1877.
E. v. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. L. Thieme, Leipzig 1894.
Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. F. C. W. Vogel, Leipzig 1887.
Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1900.

4. VORLESUNG.

Über Desinfektionsmittel und die Grundlagen der Desinfektion.

Die Beobachtung, daß alle Bakterien durch chemische und physikalische Mittel geschädigt werden können, hat schon frühzeitig zu einem systematischen Studium dieser Frage geführt. Aus den grundlegenden Untersuchungen, die *Robert Koch* und seine Mitarbeiter *Gaffky* und *Löffler* auf diesem Gebiete angestellt haben, ist das Studium der Desinfektionsverfahren und Desinfektionsmittel hervorgegangen, die eine so große Bedeutung in der prophylaktischen Medizin, namentlich in der Chirurgie sowie in der Hygiene und speziell bei der Seuchenbekämpfung, erlangt haben.

Chemische Desinfektionsmittel.

Wenn wir zunächst die chemischen Desinfektionsmittel betrachten, so kann man den Grundsatz aufstellen, daß die meisten Substanzen, die in stärkeren Konzentrationen Bakterien abtötend, also desinfizierend wirken, in schwächeren Konzentrationen in der Regel nur Bakterien schädigende Eigenschaften aufweisen. Die Desinfektionsmittel mit Ausnahme der Gase, die besonderen Gesetzen unterliegen, wirken am stärksten in wässerigen Lösungen und müssen daher wasserlöslich sein; die Gegenwart von Wasser oder Feuchtigkeit ist auch für die gasförmigen Desinfektionsmittel (Chlor, Brom, Formaldehyd) nötig. Aus diesem Grunde sind z. B. Lösungen von Desinfektionsmitteln in wasserfreiem Alkohol ungeeignet zur Abtötung der Mikroorganismen, denn der reine absolute Alkohol wirkt wasserentziehend und trocknend. Vielfach genügt dies, um die Keime abzutöten, jedoch nur bei vegetativen Formen, nicht dagegen bei Sporen. Es kommt in solchen Fällen weniger das Desinfektionsmittel zur Wirkung als der reine Alkohol. Der Alkohol für sich allein besitzt schon infolge seiner austrocknenden Eigenschaften nicht unerhebliche keimtötende Wirkung, er wirkt wie das Austrocknen von Bakterien an der Luft. Sobald der Alkohol jedoch mit Wasser versetzt ist, bekommt er nicht nur für sich stärkere desinfizierende Eigenschaften, sondern wird auch ein geeignetes Lösungsmittel für desinfizierende Substanzen. In wässerigen Alkohollösungen treten nämlich Diffusionserscheinungen an den Bakterienzellen genau so wie an tierischen Zellen auf. Während die Zellen in reinem Alkohol schrumpfen, quellen sie in wässerigen alkoholischen Lösungen. Dadurch gelangen desinfizierende Substanzen sowie der Alkohol in das Innere der Bakterien.

Öle sind als Suspensionsmittel für Desinfizientien außer den weiter unten noch angeführten Gründen auch deshalb ungeeignet, weil sie das Eindringen von Wasser in die Bakterienzellen verhindern. Weil die reine Karbolsäure die Eigenschaften eines Öles hat, zeigt sich hier z. B. der paradoxe Fall, daß ein konzentriertes Desinfektionsmittel verhältnismäßig wenig Wirksamkeit besitzt, während dünne wässerige Lösungen ein ausgezeichnetes Mittel zur Abtötung der meisten Bakterien, auch der pathogenen, darstellen. Deshalb ist man auch von der Verwendung von Lösungen der Karbolsäure in Ölen abgegangen. In der Praxis werden heutzutage fast nur wässerige Lösungen von Desinfektionsmitteln benutzt.

Theorie der Wirkung derselben.

Es ist das große und unvergängliche Verdienst von *Robert Koch*, daß er die Desinfektionsmittellehre auf eine sichere Basis gestellt hat dadurch, daß er zeigte, wie man die Bakterien und die Sporen von Bakterien zur Prüfung verschiedener Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren heranzieht. Noch bis heute gelten die von *Koch* aufgestellten Grundsätze; nur bezüglich der Erklärung einzelner Vorgänge und des inneren Zusammenhanges der Prozesse, die sich bei der Desinfektion abspielen, ist man etwas weiter vorwärts gedrungen. Während man früher z. B. annahm, daß bei der Verwendung von Sublimat der Gehalt der Lösung an Quecksilberchlorid das Entscheidende für die Desinfektionskraft sei, haben die neueren Untersuchungen von *Krönig* und *Paul* gezeigt, daß die Desinfektionskraft von Lösungen proportional ist gewissen Eigenschaften der Salze an sich, die verschieden je nach dem Lösungsmittel zutage treten. Die Ionenlehre gibt uns eine Erklärung für diese komplizierten Verhältnisse. Nach den Theorien, auf denen sich die Ionenlehre aufbaut, befinden sich alle gelösten Salze im Zustande einer mehr oder weniger rasch verlaufenden Spaltung, wobei elektropositive und elektronegative Teile von großer chemischer Affinität, die sogenannten Ionen, entstehen. Der Intensität der Dissoziation entspricht die desinfizierende Wirkung. Allerdings müssen auch noch andere Umstände in Rechnung gezogen werden. Es ist nicht ganz gleichgültig, welche Art von Ionen bei der Dissoziation entsteht. Bei Sublimat z. B. müssen Quecksilberionen entstehen, wenn überhaupt eine Desinfektionswirkung eintreten soll. Aber auch die Art der außer den Quecksilberionen in der Lösung entstehenden Ionen und auch die nicht dissoziierten Salze spielen eine Rolle bei der Desinfektionswirkung. Man sieht, daß die Verhältnisse außerordentlich kompliziert sind. Wenngleich die ganze Lehre nur theoretische Bedeutung besitzt, so hat sie uns doch einen tieferen Einblick in die außerordentlich komplexen Verhältnisse eröffnet, als wir ihn früher besaßen. Es wird durch diese Untersuchung verständlicher, warum manche Zusätze zu den desinfizierenden Lösungen störend auf den Desinfektionsvorgang wirken können. Auch dann, wenn diese Zusätze keine direkten Verbindungen mit den Desinfektionsmitteln eingehen, kann es doch in der Lösung infolge der Gegenwart anderer Körper zu weitgehenden Veränderungen in bezug auf die chemisch-physikalischen Bedingungen kommen. Aus den Versuchen von *Krönig* und *Paul* ergibt sich für die Desinfektionspraxis die Folgerung, möglichst reine Präparate in allen Fällen zu benutzen, wo es sich um Anstellung von wissenschaftlichen Desinfektionsversuchen oder um Verwendung von Präparaten für die Praxis handelt. Ferner ist es notwendig, die Vorschriften für die Lösung und Anwendung der Desinfektionsmittel genau zu befolgen.

Drittens aber muß die Kombination verschiedener Chemikalien ins Auge gefaßt werden. Durch Verwendung z. B. von zwei Präparaten in proportional kleineren Mengen läßt sich, wie theoretisch zu erwarten, unter Umständen ein viel größerer Desinfektionserfolg erzielen, als durch Verwendung eines Mittels in verhältnismäßig viel höherer Konzentration der Lösung, als die beiden kombinierten sie besitzen. Es ist sehr wohl denkbar, daß, wie *Ehrlich* sich bildlich ausdrückt, das eine Mittel als Lastwagen für das andere dient. *Ehrlich* denkt hierbei an den Transport der Mittel und die Verankerung an die Zellen. Durch neuere Untersuchungen der Pharmakologen wurden für die Zweckmäßigkeit der Kombination von mehreren Desinfizientien noch andere Gründe beigebracht. Zum Teil basieren die hierbei in Betracht kommenden Erwägungen auf den noch zu erwähnenden Arbeiten von *Overton, Meyer* und *Gottlieb,* zum anderen Teil auf den Arbeiten von *Bürgi* über Narkotikakombinationen. *Bürgi* fand, daß Narkotika, die in differenten Teilen des Zentralnervensystems Angriffspunkte haben, bei Kombination eine stärkere Wirkung entfalten, als es der einfachen Summationswirkung entsprechen würde, wie sie bei Kombination von Mitteln mit gleichen Angriffspunkten beobachtet wird. Es kann als bewiesen gelten, daß die Desinfizientien an verschiedenen Stellen der Bakterienzellen ihre Angriffspunkte haben. Darauf beruht wohl die geradezu elektive Wirkung mancher Desinfizientien gegenüber bestimmten Bakterien, woraus sich wiederum Gründe für die Notwendigkeit der Kombination von Desinfizientien in der Praxis ergeben. *Bürgi* hat den Nachweis einer Verstärkung der Wirkung der Antiseptika, die verschiedenen chemischen Gruppen angehören und dementsprechend mit nicht identischen Teilen der Bakterien sich verbinden, durch Reagenzglasversuche erbracht, die Analoga seiner Experimente mit Narkotizis darstellen. Man wird auf experimentellem Wege so vielleicht zur Herstellung von sehr wirksamen, aber für den Organismus relativ ungiftigen Lösungen von Desinfektionsmitteln gelangen.

Der Inhalt der Bakterienzelle ist zähflüssig und besteht zu einem großen Teil aus Kolloiden und Lipoiden, deren Funktion u. a. von dem Salzgehalt und der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeit abhängt, in der sie suspendiert sind. Wir wissen, daß ein zu starker oder geringer Salzgehalt der umgebenden Flüssigkeit die Bakterien infolge osmotischer Vorgänge schädigt, sodaß sie unter Plasmolyse zugrunde gehen. Chemische Substanzen, die aus der Suspensionsflüssigkeit in die Bakterienzellen eindringen und bei ihren Wechselwirkungen mit den lebenswichtigen Bestandteilen des Protoplasmas, den Kolloiden und Lipoiden, diese letzteren schädigen, sind Bakteriengifte. Zu diesen Giften gehören die Desinfektionsmittel, die bei genügender Konzentration die Bakterien so schädigen, daß sie absterben. Da die Bakterienzellen bezüglich der wesentlichen Stoffe ähnlich oder gleich zusammengesetzt sind wie die tierischen und pflanzlichen Zellen, so sind die meisten Zellgifte auch Bakteriengifte.

Von Bedeutung für die Wirkung der Antiseptika ist die Durchgängigkeit der Grenzschicht der Bakterien für diese Mittel. Diese äußeren Teile sind nicht nur chemisch anders zusammengesetzt, als die Membran pflanzlicher und tierischer Zellen, sondern auch physikalisch. Die Grenzschicht stellt meist nicht eine feste Haut dar, wenigstens nicht bei den vegetativen Formen der meisten Bakterien,

sondern sie ist, ähnlich wie bei den Protozoen, eine fester gebaute Schicht des Protoplasmas. Manche Antiseptika verändern diese Grenzschicht so, daß sie nun undurchlässig wird und dem weiteren Eindringen der betreffenden Mittel in die Zelle Widerstand entgegensetzt. Die widerstandsfähigen Sporen der Bakterien haben im Gegensatz zu den vegetativen Formen eine sehr feste Membran von geringer Permeabilität.

Hieraus ergibt sich, daß Antiseptika um so leichter in das Innere von Bakterienzellen eindringen, je besser sie durch die Grenzschicht und die äußeren Teile des Protoplasmas gelangen, ohne diese grob physikalisch zu verändern. Folglich werden die im Protoplasma, namentlich den fettartigen Lipoidsubstanzen löslichen Chemikalien am leichtesten von den Zellen aufgenommen werden müssen. Aus dem Grade der Löslichkeit eines Desinfektionsmittels in Wasser einerseits und in den Lipoiden andrerseits wird also auf den Grad der Desinfektionskraft geschlossen werden können. Tatsächlich sind viele desinfizierende anorganische Verbindungen des Quecksilber, Jod, Brom, Chlor etc., viele organische Desinfektionsmittel, namentlich Stoffe der Phenol- und Kresolreihe, sowie die Alkohole leicht in Lipoiden löslich. Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen, daß es von entscheidendem Einfluß für die Wirksamkeit aller Desinfektionsmittel sein muß, in welchem Medium sie suspendiert und mit den Bakterien zusammengebracht werden. *Gottlieb* bezeichnet dies als den Einfluß des chemischen Milieus. Am stärksten wirken die Desinfektionsmittel in wässerigen Lösungen, in denen organische Stoffe, vor allem die Eiweißkörper, fehlen. Die Eiweißkörper besitzen nämlich z. B. zu den Metallsalzen große Affinität und gehen feste Verbindungen mit ihnen ein, die viel rascher erfolgen als mit den in Bakterienzellen vorhandenen Eiweißverbindungen. Infolgedessen müssen die Desinfizientien in Eiweißlösungen in konzentrierterer Form angewandt werden, als in wässerigen Lösungen. Sublimat tötet z. B., wie *v. Behring* fand, Milzbrandbazillen in wässeriger Lösung in Verdünnung von 1 : 500000, in Eiweißlösungen, z. B. Blutserum, dagegen erst in einer Konzentration von 1 : 1500 unter sonst gleichen Bedingungen ab. Auch das Verhalten vieler in Öl gelöster Desinfizientien wird nun leichter verständlich. Phenole und Kresole besitzen in öliger Lösung deshalb eine so geringe bakterientötende Wirksamkeit, weil sie, wie *Gottlieb* es präzisiert, durch ihre Lösungsaffinität im Öl festgehalten werden und deshalb nicht in die Zellen gelangen. Von diesen lipoidlöslichen Desinfizientien muß man die in Fett und Äther nicht löslichen abtrennen. Die Mittel dieser zweiten Gruppe wirken nach *Gottlieb* wesentlich dadurch, daß sie die Kolloide angreifen und das Eiweiß der Zelle zur Gerinnung bringen. Eine dritte Gruppe greift sowohl Kolloide wie Lipoide an. Die Desinfizientien der ersten Gruppe unterliegen dem von *Overton* ermittelten Gesetze, nach dem ihr Eindringungsvermögen in das Innere der Zellen von dem Teilungskoeffizienten der Löslichkeit in den Zellsubstanzen einerseits und in den umgebenden Medien andrerseits abhängt *(Gottlieb)*.

Die Entwicklungshemmung eines Antiseptikums wird dadurch festgestellt, daß Nährböden mit abgestuften Mengen des Mittels und zugleich mit den zu prüfenden Bakterien versetzt werden. Beschickt man nun diese Nährböden mit Bakterien, so läßt sich nach dem Eintreten oder Ausbleiben des Wachstums feststellen, bei welcher Konzentration die Grenze der Entwicklungshemmung liegt.

Die Dissoziation spielt eine Rolle bei den speziell auf die Eiweißkörper wirkenden Desinfizientien, namentlich bei den Salzen der Schwermetalle, die fast sämtlich desinfizierend wirken (Quecksilber-, Eisen-, Kupfer-, Bleisalze), ferner bei den anorganischen Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure), während die organischen Säuren (Essigsäure, Ameisensäure) als undissoziierte Moleküle vermöge ihrer Lipoidlöslichkeit wirken. Die meisten Alkalien, z. B. Kalilauge, Natronlauge, Calcium, Barium und Lithionhydroxyd, wirken, mit Ausnahme des lipoidlöslichen Ammoniumhydroxyds, durch die in den Lösungen durch Dissoziation frei werdenden Ionen.

Außerdem kommt für die Beurteilung der Desinfektionskraft eines Mittels die Konzentration der Lösungen, in denen es angewandt wird, sowie die Dauer der angewandten Einwirkungszeit in Frage.

Praktisch wichtige Desinfektionsmittel.

Was nun die wichtigsten Desinfektionsmittel betrifft, die in der Praxis eine Rolle spielen, so ist man von den fäulnis- und gärungswidrigen und auch schwach desinfizierend wirkenden Mitteln, die man in der eigentlichen vorantiseptischen Ära anzuwenden pflegte, dem Glyzerin, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, in neuerer Zeit ganz abgekommen. Die wirksamsten Desinfektionsmittel, über die wir verfügen, sind zweifellos die Quecksilbersalze, vor allem das Sublimat, $HgCl_2$, Hydrargyrum bichloratum. In 1prom. Lösung tötet es die vegetativen Formen aller pathogenen Mikroorganismen in kurzer Zeit ab. Stärkeren Lösungen, z. B. von 1 : 500 und 1 : 100, können selbst die widerstandsfähigen Sporen des Milzbrandbazillus nur wenige Stunden Widerstand leisten. Das Sublimat wird zur Herstellung der Lösungen meist vorrätig gehalten in Form von Pastillen, denen zum Zwecke besserer Löslichkeit zur Hälfte Kochsalz zugesetzt ist. Das gelöste Kochsalz verhindert ferner die durch das Sublimat allein herbeigeführte Gerinnung von Eiweißkörpern und ermöglicht daher das Eindringen des Desinfiziens in eiweißhaltige Flüssigkeit, z. B. Wundsekrete. Es bilden sich zwar beim Kontakt des Sublimats mit Eiweiß kleine Gerinnsel, aber sie lösen sich als Doppelsalze von Quecksilberalbuminat und Kochsalz. Die Verwendung des Sublimats in der praktischen Chirurgie und Gynäkologie erfährt dadurch eine Beschränkung, daß das Mittel schon in geringer Konzentration lokal die Gewebe schädigt und bei stärkeren Konzentrationen infolge der leichten Resorbierbarkeit toxisch auf die Nieren, den Darm und das zentrale Nervensystem wirkt. Als weniger giftiges Ersatzmittel wird deshalb bei der Wundbehandlung neuerdings das Sublamin, eine Verbindung von schwefelsaurem Quecksilber mit Äthylendiamin, angewandt. Die Desinfektionskraft des Sublamins ist geringer als die des Sublimats.

Den Quecksilbersalzen stehen von den Metallsalzen bezüglich der Desinfektionskraft am nächsten die Silbersalze, die zugleich auch bei Gegenwart von Eiweiß stark entwicklungshemmend und bakterientötend wirken, sobald sie nicht Eiweißverbindungen eingehen. Namentlich die löslichen organischen Silberverbindungen, wie Argonin und Protargol, sind sehr wirksam und dienen wie Argentum nitricum zur Desinfektion von Schleimhäuten. Von den übrigen Metallsalzen sei das Aluminiumacetat, essigsaure Tonerde, die schwach desinfizierend, aber wenig gewebeschädigend wirkt, als Wunddesinfiziens genannt. Neben dem Sublimat hat das Phenol und Kresol das Feld behauptet. Die

Phenole gehören wie die Kresole der aromatischen Reihe an und zeichnen sich fast sämtlich durch Wasser- und Lipoidlöslichkeit aus. Sie sind nicht nur für Mikroorganismen starke Gifte, sondern auch für die Gewebszellen, namentlich die nervösen. Das Phenol, auch Karbol oder Karbolsäure genannt, C_6H_5OH, bildet farblose Kristalle, die sich an der Luft allmählich röten. Es löst sich bis zu 6% in Wasser und ist flüchtig. In 3—4proz. wässeriger Lösung entfaltet es die gleichen Effekte wie eine 1prom. Sublimatlösung. Phenol (Acid. carbolic. puriss.) zersetzt sich bei Gegenwart von Licht und ammoniakhaltiger Luft ziemlich leicht und ist deshalb in braunen, gut verschlossenen Flaschen aufzubewahren, am besten in Form des Acidum carbolicum liquefactum.

In der Zeit der reinen Antisepsis in der Chirurgie, wie sie nach *Listers* Vorgang von *Volkmann*, *Billroth* und vielen anderen Chirurgen geübt wurde, war die Karbolsäure als Wundspülflüssigkeit und in Sprayform das verbreitetste Desinfektionsmittel; sie ist aber seit Einführung der Asepsis und seit der Erkenntnis von der geringen Gefahr der Luftinfektion in ihrer Anwendung sehr eingeengt und durch ungiftigere Mittel verdrängt worden. Die stärkeren Konzentrationen von Phenollösungen wirken rasch ätzend und anästhesierend, die schwächeren gleichfalls nach längerer Zeit. Nach Phenolumschlägen entsteht leicht Gangrän. Von Wunden, Schleimhäuten und auch von der Haut wird Phenol leicht resorbiert. Das Phenol wird im Handel meist als Acid. carbolicum liquefactum (10% Wasser enthaltend) verbreitet.

Neuerdings haben sich die Kresole wegen ihrer stark desinfizierenden Kraft sehr eingebürgert. Sie werden aus den bei 180 bis 210°C siedenden Anteilen des Steinkohlenteers durch Ausschütteln mit Natronlauge, worin sich die Kresole (als Kresolate) lösen, Versetzen der letzteren mit Schwefelsäure und fraktionierte Destillation hergestellt. Das Cresolum crudum des Handels, das als Ausgangspräparat vieler Desinfektionsmittel verwendet wird, besteht aus 55—60% eines Gemenges der drei Kresole (Ortho-, Meta- und Parakresol). Die Kresole sind in Wasser schwer löslich, nur bis zu 5%. Die 3 isomeren Verbindungen haben folgende Formeln:

OH / CH_3 (ortho) OH / CH_3 (meta) OH / CH_3 (para)

Da sich die Kresole in Alkalien, gewissen Salzen und den alkalisch reagierenden Seifen lösen, so hat man mit Hilfe dieser Körper, namentlich der Seifen, verschiedene Kresolpräparate bereitet. Am bekanntesten ist der Liquor cresoli saponatus (Kresolseife), welcher aus gleichen Teilen von Schmierseife (Kaliumseifen) und Rohkresol besteht und in 5proz. Lösung verwendet wird. „Aqua cresolica" ist eine Lösung von 1 Teil Liquor cresoli saponatus in 9 Teilen Wasser. Hierher gehört auch das Lysol. Die Seifen vermögen Fette und Schmutz zu emulsionieren bzw. aufzulösen und gestatten so den Kresolen, auf die etwa in Schmutz oder in fettigen Substraten vorhandenen Keime einzuwirken. Von den Kresolseifen, die als Desinfizientien in den Handel

kommen, sind noch zu nennen das Kresolin, Kreolin, Bazillol, Sapokarbol usw. Durch Alkalien löslich gemachte Kresole stellt das Solutol vor. Durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure hat man gleichfalls Kresole aufzuschließen versucht. Die Kresolschwefelsäuren wirken sehr stark desinfizierend, besser noch wirken Kresol-Säure-Gemische, die Kresol und Säure in freiem Zustande enthalten. Sie haben sich aber nur wenig eingebürgert und sind nur für grobe Desinfektion geeignet, weil sie infolge der Säurewirkung die Objekte vielfach schädigen. Zur Desinfektion von Gegenständen aus Metall, Glas, Porzellan usw. hat sich kochende Sodalösung besonders bewährt. Instrumente lassen sich durch Auskochen in ihr rascher und besser sterilisieren als durch Auskochen in Wasser allein; die Gegenwart von Soda verhindert zudem die Bildung von Rost auf den Instrumenten. Wie Soda wirkt Pottasche (Kaliumkarbonat). Der Gehalt an kohlensauren Alkalien unterstützt die desinfizierende Wirkung der Seifen, die zum Reinigen der Wäsche benutzt werden (Kaliseifen). 50° C warme Seifenlösungen töten in kurzer Zeit Choleravibrionen, Typhus-, Diphtheriebazillen und Eitererreger ab. Da stark schmutzige Wäsche nicht mit Dampf desinfiziert werden darf, sich dagegen durch Erhitzen mit Seife auf 90° leicht desinfizieren läßt, so ist hier die Seife ein wertvolles Desinfektionsmittel. Für die Desinfektion von Faezes, Aborten, Dunggruben, Kanälen usw. ist der Ätzkalk sehr zu empfehlen. Vielfach wird auch der Chlorkalk mit Vorteil dazu benutzt.

Das zur Wundbehandlung als Antiseptikum viel benutzte Jodoform ist in vitro gegenüber den meisten Bakterien fast unwirksam, erst beim Kontakt mit den Körperzellen entfaltet es seine Wirksamkeit, und zwar infolge der durch die Gewebe verursachten Abspaltung von freiem Jod, das wie Brom und Chlor, wenn auch schwächer keimtötend wirkt. Seit der Einführung der aseptischen Operationstechnik ist die Anwendung des Jodoforms sehr beschränkt worden, doch wird es bei infizierten Wunden als Streupulver noch viel angewandt. Das Jodoform wird leicht von Wunden resorbiert und wirkt in größeren Mengen toxisch.

Viele Substanzen werden als Desinfektionsmittel wegen ihrer Oxydationswirkungen benutzt, so das Kaliumchlorat, das Kaliumpermanganat und das Wasserstoffsuperoxyd. Aus diesen Mitteln wird der Sauerstoff leicht abgespalten und entfaltet in statu nascendi desinfizierende Wirkungen. Am schwächsten desinfiziert chlorsaures Kalium, erheblich stärker Kaliumpermanganat (in 0·1proz. Lösung). Die beiden letztgenannten sind als antiseptisch wirkende Gurgelwässer und Wundspülflüssigkeiten brauchbar. Für diese letzten Zwecke wird auch die Borsäure viel benutzt. Sie ist ein sehr schwaches Desinfiziens, das in 34proz. Lösung erst nach längerer Zeit Bakterien abtötet. Da sie aber in 1—2proz. Lösungen die Gewebe sehr wenig schädigt und zugleich entwicklungshemmend wirkt, so kann sie für die genannten Zwecke benutzt werden.

Das gebräuchlichste gasförmige Desinfektionsmittel ist das Formaldehyd, das als etwa 40proz. Lösung (Formalin, Formol) in den Handel kommt. Durch Erhitzen des Formalins wird das Formaldehyd aus seiner Lösung ausgetrieben und in den zu desinfizierenden Raum gebracht. Es sind verschiedene Apparate konstruiert worden, die zur Erzeugung gasförmigen Formaldehyds aus dem Formalin dienen. Die

Wirkung dieses Gases ist eine sichere nur bei Gegenwart von Feuchtigkeit. Bei der praktischen Wohnungsdesinfektion, wie sie namentlich seit den grundlegenden Arbeiten von *Flügge* sich überall zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten Eingang verschafft hat, wird deshalb neben der Erzeugung von Formaldehyd auch Wasserdampf in die Räume eingeleitet. Besonders zu erwähnen ist, daß das Formaldehydgas nur die oberflächlich gelegenen Keime abtötet, aber keine nennenswerten Tiefenwirkungen aufweist. Auf Einzelheiten der Wohnungsdesinfektion wollen wir später noch kurz eingehen.

Vernichtung von Krankheitserregern im lebenden Organismus.

Alle Desinfektionsmittel sind auch für die Zellen des tierischen und menschlichen Organismus mehr oder weniger starke Gifte. Darin ist der Grund für die Schwierigkeiten zu suchen, die sich einer Desinfektion der Gewebe auf chemischem Wege entgegenstellen. Alle Versuche, in den Körper eingedrungene Infektionsstoffe durch Desinfektionsmittel abzutöten, sind, soweit es sich um eine Wirksamkeit gegenüber Bakterien handelte, bisher erfolglos gewesen. Denn geringe Konzentrationen zerstören die meisten Infektionserreger nicht, starke aber schädigen den infizierten Körper oft tödlich. Erschwerend für eine antibakterielle Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln innerhalb der Gewebe ist besonders der Umstand, daß die in Betracht kommenden Substanzen fast stets chemische Bindungen mit den Eiweißstoffen des Körpers eingehen und so unwirksam werden.

Zu den Stoffen, die eine „innere Desinfektion“ ermöglichen, gehören die bakteriziden Sera. Sie führen durch Vermittlung des lebenden Körpers eine Abtötung der Bakterien herbei, ohne die Gewebszellen zu schädigen, und sind gerade deshalb den chemisch wirkenden Mitteln in vielen Beziehungen überlegen. Die wirksamen Stoffe der Sera haben ausschließlich Affinität zu den zugehörigen Mikroben, nicht aber zu den Körperzellen. Es muß als eines der medizinisch wichtigsten Probleme der Chemie bezeichnet werden, zur Auffindung von Mitteln zu gelangen, die für den Körper des Tieres und des Menschen ungiftig oder wenig giftig sind, auf Bakterien aber auch bei Gegenwart von Eiweiß in geringsten Mengen abtötend wirken, so daß sie auch in den Körperflüssigkeiten die Krankheitserreger direkt vernichten. Daß die Möglichkeit, solche Mittel zu finden, besteht, zeigen die mit den „spezifischen Mitteln“ bei Protozoeninfektionen erzielten Erfolge. Die spezifische Wirksamkeit derartiger Substanzen äußert sich darin, daß sie zu bestimmten Mikroorganismen eine größere Affinität haben als zu den Geweben des infizierten Körpers. *Gottlieb* und *Meyer* haben für diese Mittel das Wort „ätiotrop“ vorgeschlagen, während *Ehrlich* die zu den Parasiten mit Affinität ausgestatteten Mittel als „parasitotrope“ bezeichnet. Alle chemischen Mittel, die als Heilmittel einer Infektion in Frage kommen sollen, haben aber auch Affinität zu den Organen des infizierten Organismus, d. h. sie sind organotrop. Ein Beispiel für solche spezifischen Wirkungen der Chemikalien auf die Infektionserreger im infizierten Organismus ist das Chinin bei Malaria. Auch die Beeinflussung der Syphilis durch Quecksilberverbindungen kann hierhergerechnet werden, obgleich der exakte Nachweis der direkten Wirkung des Quecksilbers auf die Spirochaete pallida bisher noch aussteht. Ferner gehört zu den „spezifisch ätiotropen“ Mitteln wahrscheinlich die Salizylsäure und ihre Verbindungen, die auf den noch unbekannten Erreger des Gelenkrheumatismus spezifisch therapeutisch wirken. Sehr

wichtige Ergebnisse sind nach dieser Richtung bezüglich der Protozoen erzielt worden. Es ist gelungen, die Trypanosomen der experimentellen Tsetsekrankheit durch Farbstoffe, Trypanrot *(Ehrlich)*, Brillantgrün *(Wendelstadt)*, sowie Arsenpräparate *(Laveran, Löffler)* innerhalb des Tierkörpers, in Blut, Gewebsflüssigkeit und Organen, völlig abzutöten und so das Tier zu heilen. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit lassen sich durch Atoxyl *(Koch, Ayres Kopke, Uhlenhuth* und *Hoffmann)* im lebenden Körper vernichten. *Ehrlich* hat eine große Reihe von Arsenverbindungen, die synthetisch aus dem Radikal der organisch gebundenen Arsensäure hergestellt waren, auf ihre spezifische Wirkung bei Trypanosomen und Spirochäteninfektionen geprüft und konnte weiter feststellen, daß nur die den dreiwertigen Arsenrest enthaltenden Verbindungen direkt auf die Trypanosomen wirken, während die fünfwertigen organischen Arsenverbindungen erst nach Umwandlung seitens des Tierkörpers in dreiwertige wirken. Nach *Ehrlichs* Untersuchungen ist eine solche dreiwertige Arsenverbindung, das Arsenophenylglyzin, das zugleich durch eingeführte Seitengruppen entgiftet ist, ein sehr stark spezifisch ätiotropes und zugleich relativ ungiftiges Mittel. Neuerdings hat uns *Ehrlich* in dem Arsenobenzol ein Heilmittel für Spirochäteninfektionen an die Hand gegeben. Es ist hochgradig parasitotrop und nur wenig organotrop, daher ungiftig für den infizierten Körper und doch ein starkes Gift für die Spirochäten. Die innere Desinfektion des Körpers durch Chemikalien wird also im Laufe der Zeit noch weitere Erfolge zu verzeichnen haben und verdient die volle Aufmerksamkeit aller biologisch denkenden und forschenden Ärzte.

Physikalisch wirksame Desinfektionsmittel.

Von den physikalisch wirksamen Faktoren (Licht, Elektrizität, Wärme) kommt der Wärme die größte Bedeutung zu. Das Licht, namentlich das direkte Sonnenlicht, hat zwar auch stark keimtötende Eigenschaften, aber seine Anwendung in der Praxis ist, wie *v. Esmarch* durch seine Untersuchungen gezeigt hat, doch sehr beschränkt, weil die Wirkung keine in die Tiefe gehende und zuverlässige ist. Für manche sonst schwer desinfizierbare Gegenstände, z. B. Pelzwerk, wertvolle Stoffe usw., kann die Verwendung des Sonnenlichtes, das längere Zeit einwirken muß, in Frage kommen. Bei der Verwendung von hohen Temperaturen zur Zerstörung von Bakterien kommt es nicht allein auf die erzielten Temperaturgrade an, sondern auch auf das Medium, in dem sich die zu desinfizierenden Gegenstände befinden. Die fundamentalen Versuche von *Koch* und *Wolfhügel* haben gezeigt, daß trockene Luft erst bei hohen Temperaturen ein zuverlässiges Desinfektionsmittel ist. Die Verwendung heißer Luft kommt praktisch vor allem in Frage bei der Sterilisierung von Glassachen und gewissen Metallgegenständen. Diese Gegenstände werden in einen sogenannten Trockensterilisationsschrank gebracht; durch starke Gasflammen wird die Luft in dem Schranke auf 150° C gebracht. Die Einwirkungsdauer hat mindestens 1 Stunde zu betragen.

Heiße Luft von 78—80° C bei einer relativen Feuchtigkeit von 25—30% wurde von *Gärtner* sowie *Mosebach* und *Findel* zur Desinfektion von Büchern, Uniformen, Ledersachen, Pelzen usw. empfohlen. Nach 24—48stündiger Desinfektionsdauer erwiesen sich selbst Tuberkelbazillen in dickeren Sputumschichten als abgetötet. Die für dieses Verfahren nötigen Apparate sind leicht herstellbar und billig.

Dampfdesinfektion.

Weit wirksamer als Luft ist Wasser, wenn es auf hohe Temperaturen gebracht ist. Die Anwendung des kochenden Wassers ist allerdings ziemlich beschränkt, weil die meisten Gegenstände durch das Auskochen in Wasser zu sehr leiden. Als das souveräne Desinfektionsmittel physikalischer Natur hat sich der gesättigte, nicht überhitzte Wasserdampf erwiesen. Für die sichere Sterilisierung aller Nährböden und der meisten Gegenstände für das bakteriologische Arbeiten hat sich der *Koch*sche Dampfkochtopf bewährt, der auch die Anregung zur Konstruktion der größeren Desinfektionsapparate gegeben hat, die mit strömendem Wasserdampf arbeiten. Diese Apparate werden von vielen Firmen heutzutage in großer Vollendung konstruiert und sind mit allen technischen Einrichtungen versehen, um eine sichere Sterilisierung bei möglichst geringer Schädigung der zu desinfizierenden Gegenstände zu gewährleisten. Bei der Konstruktion der Apparate kommt es vor allen Dingen darauf an, daß der Dampf nicht überhitzt wird. Es kommt in schlecht konstruierten Apparaten, namentlich in solchen, bei denen der Dampf unten eintritt, eine Überhitzung des Dampfes oft dadurch zustande, daß letzterer über Rippenkörper streicht, die wesentlich höhere Temperaturen aufweisen als der Dampf selbst. Überhitzter Dampf steht in seiner Desinfektionswirkung dem strömenden Dampf von 100° bei weitem nach und leistet nicht wesentlich mehr als erhitzte Luft. Ferner müssen die Apparate so konstruiert sein, daß der entwickelte Dampf die Luft aus den Apparaten und Objekten vollständig zu entfernen vermag, denn Luft ist ein schlechter Wärmeleiter und nimmt nur wenig Dampf und Feuchtigkeit auf. Am besten gelingt dies bei großen Apparaten durch die Einführung des Dampfes von oben her und durch die Abführung der Luft am tiefsten Teile des Desinfektionsraumes. Dann soll der Apparat so beschaffen sein, daß sich der Dampf in ihm gleichmäßig verteilt und keine toten Winkel entstehen, sondern sich in allen seinen Teilen eine Temperatur von 100° befindet; ferner darf sich während oder nach Aufhören des Desinfektionsprozesses kein Kondenswasser bilden, was man durch Vorwärmung der Objekte unter Ventilation des Dampfraumes und durch ihre Nachtrocknung nach beendeter Desinfektion sicher erreichen kann. Die Gegenstände dürfen, wenn sie aus dem Apparat herauskommen, nach kurzer Durchlüftung kaum noch feucht sein.

An Stelle des freiströmenden Dampfes von 100° C wird vielfach der gespannte gesättigte Dampf angewandt. Die mit gespanntem Dampf arbeitenden Apparate, auch Autoklaven genannt, müssen mit Sicherheitsvorrichtungen versehen sein, damit Explosionsgefahr ausgeschlossen ist. Es muß hier namentlich dafür gesorgt werden, daß sämtliche Luft aus dem Apparat entfernt wird, ehe der eingeleitete Dampf unter Druck gesetzt wird. Der Vorteil des gespannten Dampfes besteht darin, daß die Desinfektionszeit abgekürzt werden kann, weil infolge der erzielten höheren Temperaturen die Wirkung des gespannten Dampfes eine energischere ist als diejenige des strömenden Dampfes. Jeder Dampfdesinfektionsapparat, der mit gespanntem Dampf arbeitet, soll außer mit einem Thermometer auch mit einem Manometer versehen sein, damit kontrolliert werden kann, ob Dampfdruck und Dampftemperatur auch immer die durch das *Regnault*sche Gesetz bestimmten Gegenseitigkeitswerte aufweisen.

Kleider, Betten, Wäsche und die meisten Gebrauchsgegenstände des gewöhnlichen Lebens erleiden durch die Dampfdesinfektion keinen

Schaden, Leder und Gummi dagegen können in strömendem oder gespanntem Dampf nicht desinfiziert werden, weil sie durch ihn in eine unbrauchbare Masse verwandelt werden. Auch mit Blut und Eiter oder durch Medikamente stark verschmutzte Wäsche darf nicht im Dampf desinfiziert werden, weil sich sonst Flecke „einbrennen“.

Neuere Untersuchungen von *v. Esmarch, Kokubo, Mayr, Herzog, Kister* und *Trautmann,* sowie die eingehenden theoretischen Forschungen *Rubners* haben gezeigt, daß man die ungenügende Desinfektionskraft gesättigter Wasserdämpfe von 55—65° C, wie sie in partieller Luftleere erhalten werden, durch Beimischung flüchtiger Desinfektionsmittel, insbesondere von Formaldehyd, wesentlich erhöhen kann. Apparate, die nach diesem Prinzip arbeiten, sind bereits in großer Anzahl im Betrieb und haben sich durchaus bewährt. Der nach *Rubners* Angaben konstruierte Apparat besteht aus der Desinfektionskammer, dem mit ihr in Verbindung stehenden Formaldehydentwickler, einer Luftpumpe und dem Dampfkessel. Mittelst der Luftpumpe wird die beladene Kammer bis auf ein Vakuum von 600 *mm* entleert und dann durch Einleiten von Dampf in die Heizspirale des Entwicklers in diesem eine 8proz. Formaldehydlösung zum Verdampfen gebracht. Der Dampf strömt, mit Formaldehyd beladen, unter dauerndem Arbeiten der Luftpumpe in die Kammer von oben her ein und drängt die Luft nach unten hin fort. Vakuum und Temperatur werden während der 1stündigen Desinfektionsdauer stets auf gleicher Höhe (600 *mm* und 60°) gehalten. Durch eine besondere Vorrichtung wird das Formaldehyd in einem Kühlgefäß wieder aufgefangen und kann somit stets wieder verwendet werden. Nach Ausschalten der Formaldehydapparatur können diese Apparate ohne weiteres auch als gewöhnliche Dampfdesinfektoren für strömenden oder gespannten Dampf benutzt werden. Der Hauptvorteil dieser Methode besteht darin, daß durch sie auch empfindliche Objekte, wie Pelz- und Ledersachen, Uniformen usw. nicht geschädigt werden.

Fraktionierte Sterilisierung.

Wenn man zu Desinfektionszwecken Temperaturen unter 100° C verwenden will, so genügt eine einmalige Erhitzung im allgemeinen nicht. Die Verwendung niedrigerer Temperaturen kommt in Frage, wo es sich darum handelt, Nahrungsmittel und andere Gegenstände, die bei höheren Temperaturen zersetzt werden, einigermaßen sicher zu sterilisieren. Man bezeichnet diese Sterilisation als „fraktionierte“, weil sie mit Unterbrechungen zu erfolgen hat. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen z. B. werden die Gegenstände je 1 Stunde lang einer Temperatur von 50—70° C ausgesetzt. Hierin ist das Prinzip der sogenannten „Pasteurisierung“ gegeben. Sporen lassen sich durch die Pasteurisierung nicht abtöten, wohl aber die vegetativen Formen der meisten Bakterien. Trotzdem gelingt es auf diese Weise, auch sporenhaltiges Material keimfrei zu machen, weil die Sporen in der zwischen zwei Desinfektionsperioden liegenden Zeit auszukeimen pflegen.

Desinfektionsprüfungen.

Die Prüfung der Desinfektionserfolge ist verhältnismäßig einfach, bedarf aber, wenn einwandfreie und vergleichbare Ergebnisse gewährleistet werden sollen, einer einheitlich geregelten Methodik. Die hier zu beachtenden Gesichtspunkte sind in präziser Form durch *v. Esmarch* und *Proskauer* festgelegt worden. Bei der Prüfung von Desinfektionsapparaten werden im allgemeinen Testobjekte mit Bakteriensporen, und zwar meist Milzbrandsporen, von bekannter Widerstandsfähigkeit benutzt.

An Seidenfäden angetrocknet, werden sie teils frei, teils in Gegenständen eingewickelt, der Einwirkung des strömenden oder gespannten Dampfes ausgesetzt. Nach Schluß der Desinfektion werden sie dann auf ihre Entwicklungsfähigkeit dadurch geprüft, daß die Seidenfäden in Bouillonröhrchen verbracht werden. Bei Verwendung von Milzbrandsporen legt man zugleich Proben der Seidenfäden auf schräg erstarrten Agar, da sich gezeigt hat, daß die Sporen auf Agar besser auswachsen als in Bouillon und oft auf ersterem Wachstum erfolgt, wenn es in letzterer ausbleibt. Nach 8—10tägiger Bebrütung müssen da, wo eine Abtötung erzielt ist, die Röhrchen steril geblieben sein. Wenn es sich darum handelt, die Wirksamkeit von chemischen Desinfektionsmitteln zu prüfen, so kann man entweder zu gleich starken Bakterienaufschwemmungen, die vorher zwecks Zurückhaltung von Klümpchen durch sterile dünne Papierfilter geschickt wurden, das Desinfektionsmittel in verschiedener Konzentration hinzufügen oder aber Bakterien, z. B. Staphylokokken und Milzbrandsporen, an Seidenfäden, Granaten, Glassplittern und anderen Gegenständen antrocknen und diese in die verschiedenen Lösungen der Desinfektionsmittel einbringen. Nach bestimmten Zeiträumen werden dann Proben entnommen und teils in flüssigen Nährmedien, teils mittelst des Plattenverfahrens untersucht. Um eine entwicklungshemmende Wirkung auszuschalten, ist es notwendig, das den Objekten noch anhaftende Desinfektionsmittel chemisch zu neutralisieren, bevor diese in die Nährmedien gebracht werden. Waschungen mit sterilem Wasser werden hierzu nicht immer genügen, bei Versuchen mit Phenolen sind die Objekte z. B. zunächst in stark verdünnter Natron- oder Kalilauge, bei Versuchen mit Formaldehydlösungen in verdünntem Ammoniak, bei Sublimatanwendung in Lösungen von Schwefelammonium und danach erst in sterilem Wasser gründlich abzuspülen.

Praxis der Desinfektion.

Bezüglich der Wohnungsdesinfektion bestehen noch mannigfache Meinungsdifferenzen bei den Hygienikern. Wir haben in der Wohnung von Infektionskranken zu unterscheiden zwischen der sogenannten „laufenden Desinfektion“ und der „Schlußdesinfektion“.

Daß man auf die Desinfektion während der Dauer der Krankheit den größten Wert legen muß, darauf hat namentlich *Robert Koch* hingewiesen. Durch die sinngemäße Ausführung der Desinfektion aller Sekrete und Exkrete des Kranken wird eine Verseuchung der Wohnung verhütet. Wenn eine Desinfektion aller infektiösen Stoffe, die ein Kranker liefert, frühzeitig angeordnet und hierbei auf Grund der epidemiologischen Beobachtung von den Ärzten nicht schematisierend, sondern individualisierend vorgegangen wird, so kann bei peinlichster Befolgung der Vorschriften eine Infektion des Zimmers, wenn auch nicht verhütet, so doch sehr beschränkt werden. Die Desinfektion während der Dauer der Krankheit schließt ferner in sich, daß alles, was die Wohnung infizieren kann, nicht aus dem Krankenzimmer herauskommt, ohne desinfiziert zu sein; vor allem Eß- und Trinkgeschirre und Gefäße, infizierte Leib- und Bettwäsche und Verbandstoffe müssen im Krankenzimmer selbst durch geeignete Maßnahmen desinfiziert werden. Auch das Pflegepersonal muß den Körper, namentlich

die Hände, sowie seine besonders für diese Zwecke geeignete Kleidung nach näherer Anweisung des Arztes regelmäßig desinfizieren.

Die Schlußdesinfektion dagegen bezweckt die Vernichtung aller derjenigen Infektionsstoffe, die dieser fortlaufenden Desinfektion entgangen sind. Es handelt sich hier hauptsächlich um die beim Sprechen, Niesen oder Husten in Form von Tröpfchen entstehenden und später im Staube abgelagerten infektiösen Sekretteilchen Sie hat sich nach den Bestimmungen des preußischen Seuchengesetzes auf alle von dem Kranken benutzten Räume und Gegenstände zu erstrecken, bei denen anzunehmen ist, daß sie mit dem Krankheitserreger behaftet sind. Es ist ein großes Verdienst *Flügges*, die ganze Frage der Wohnungsdesinfektion experimentell geklärt und in streng wissenschaftliche Bahnen gelenkt zu haben. Wir wissen jetzt, daß sich mit einem einzigen Verfahren oder einem Desinfektionsmittel allein eine infizierte Wohnung und die in ihr enthaltenen Gegenstände, Möbel, Vorhänge etc. nicht von den Krankheitserregern befreien lassen. Neben den flüssigen chemischen Desinfektionsmitteln und den mechanischen Faktoren der Reinigung müssen vielmehr auch gasförmige Desinfektionsmittel herangezogen werden. Von den letzteren kann auf Grund der experimentellen Prüfungen heutzutage wohl nur noch das Formaldehyd in Frage kommen. Zwar besitzt auch das Schwefeldioxyd in den hohen Konzentrationen, wie sie mit Hilfe des Claytonapparates erzielt werden, neben seinen insektenfeindlichen Eigenschaften sichere Desinfektionswirkungen, aber für die Wohnungsdesinfektion ist es nicht brauchbar, weil es die Möbel und sonstigen Einrichtungsgegenstände schädigt. Wir kennen bis jetzt kein anderes Mittel, das auf die Gebrauchsgegenstände der Wohnung, Möbel, Stoffe, Tapeten etc., so wenig schädigend einwirkt und eine gleich große Desinfektionswirkung besitzt wie das Formaldehyd. Eine Vorbedingung für die Wirkung des Formaldehydgases ist, wie *Flügge* und *Rubner* nachgewiesen haben, die Gegenwart von viel Wasserdampf im Raum; die Luft muß vollständig oder annähernd gesättigt sein mit Wasserdämpfen, die sich später niederschlagen und dabei mehr oder weniger große Mengen von Formaldehyd aufnehmen. Zur Verdampfung des Formalins dienen Apparate, deren Aufgabe es ist, nicht nur genügende Mengen gasförmigen Formaldehyds, sondern auch Wasserdampf zu liefern. Eine große Anzahl solcher Apparate ist empfohlen worden; in Deutschland sind vorwiegend diejenigen von *Flügge, Lingner, Schneider, Czaplewski, Schering, Proskauer* und *Elsner* in Gebrauch. So sehr man sich über die weite Verbreitung der Formaldehyddesinfektion freuen kann, so kann man sich doch nicht darüber täuschen, daß die Gewinnung gasförmigen Formaldehyds durch Verdampfung mittelst dieser Apparate keineswegs ein Idealverfahren darstellt, denn die Apparate erfordern nicht unerhebliche Anschaffungs- und Reparaturkosten. Dazu kommt, daß die Vergasung des Formalins und die Erzeugung der Wasserdämpfe mit Hilfe einer Spirituslampe geschieht, die während der Dauer ihres Brennens sich selbst überlassen werden muß. Es resultiert hieraus eine Feuergefährlichkeit für die in dem zu desinfizierenden Zimmer befindlichen leicht brennbaren Gegenstände. Zur Desinfektion großer Räume, z. B. von Hallen, Krankensälen, Bahnhofswartesälen usw. ist außerdem eine größere Anzahl von Apparaten notwendig, deren Beschaffung sehr oft Schwierigkeiten bereitet. Es liegt somit im Interesse einer zielbewußten Bekämpfung der Infektionskrankheiten, zu deren Durchführung auch die

Wohnungsdesinfektion gehört, daß die Formaldehydverfahren möglichst vereinfacht werden.

Diesem Streben nach Vereinfachung sind die Verfahren der sogenannten apparatlosen Formaldehyddesinfektion entsprungen, die auf dem Prinzip der Entwicklung des Formaldehyds in statu nascendi durch chemische Umsetzung beruhen.

Bei dem zuerst von *Eichengrün* angegebenen Autanverfahren wirkt bei Gegenwart von Wasser Baryumsuperoxyd auf Paraform ein und bringt durch die bei der Reaktion erzeugte Wärme Formaldehyd- und Wasserdämpfe zur Entwicklung. Die Komponenten werden aus den abgeteilten Packungen, die nach der Größe des zu desinfizierenden Raumes verschieden sind, in große hölzerne Bütten oder dergleichen entleert, gut durchgemischt und mit der genau vorgeschriebenen Wassermenge übergossen. Auf die genaue Abmessung des Wassers kommt viel an, denn von der Wassermenge ist die Wärmeentwicklung und damit die Intensität der Wasserverdampfung und der Formaldehydentwicklung abhängig. *Evans* und *Russel* brachten Kaliumpermanganat mit Formalin und Wasser zusammen und erreichten auch auf diese Weise eine lebhafte Formaldehydentwicklung. Dieses Permanganatverfahren wurde später von *Dörr* und *Raubitschek* modifiziert, die auf 100 *cbm* Raum 2 *kg* reines Kaliumpermanganat, 2 *l* Formalin und 2 *kg* Wasser verwendeten. *Lösener* empfahl eine Erhöhung der Mengen auf je 3·3 *kg*. Um die Verwendung des flüssigen Formalins zu vermeiden, wurden später verschiedene Verfahren angegeben, bei denen das Formaldehyd in Form fester Seife angewandt wird; es sind dies das Autoform- und Formanganverfahren. *Kalähne* und *Strunk* sowie *Lockemann* und *Croner* zeigten, daß auch mit dem gewöhnlichen Paraform des Handels, dem unter Umständen etwa 1% Soda zuzusetzen ist, Kaliumpermanganat und Wasser die gewünschte Reaktion geben (Paraform-Kaliumpermanganatverfahren). Für den Kubikmeter Raum sollen 10 *g* Paraform, 25 *g* Kaliumpermanganat und 30 *g* Wasser genommen werden. Als Entwicklungsgefäße können hier kleinere Emaillewaschschüsseln, Kochtöpfe oder dgl. verwendet werden.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen, die über die Wirksamkeit dieser Desinfektionsmethoden ausgeführt worden sind, beweisen, daß ein ohne Zuhilfenahme teurer Apparate ausführbares wirksames Formaldehydentwicklungsverfahren ein wirkliches Bedürfnis ist. Sie haben auch gezeigt, daß bei genauer Einhaltung der Vorschriften, besonders mit dem Kaliumpermanganat- und Paraform-Permanganatverfahren, Erfolge erzielt werden, die denen der früheren Methoden nicht nachstehen. Es ist zu hoffen, daß die Fortführung der Untersuchungen weitere Klarheit über die Eigenschaften der hier nötigen Reagentien und ihre Verwendungsart bringen und zur Aufstellung zuverlässiger Vorschriften führen werde.

Der Einführung der apparatlosen Verfahren sind allerdings die vorläufig noch sehr hohen Kosten hinderlich. Aber dem höheren Preis steht die große Einfachheit der Ausführung, der Mangel der Feuergefährlichkeit, der Wegfall der Anschaffungs-, Transport- und Reparaturkosten der Apparate und eine nicht unerhebliche Zeitersparnis gegenüber, weil ja die Überwachung der Formaldehydentwicklung durch die Des-

infektoren wegfällt. Die sorgfältige Abdichtung des Raumes darf auch hier keineswegs unterlassen werden. Wenn man glaubt, von der Einführung der apparatlosen Formaldehyddesinfektion sich eine Popularisierung der Wohnungsdesinfektion versprechen zu dürfen, so ist unter keinen Umständen damit gesagt, daß die Desinfektion den geschulten Desinfektoren und denjenigen, die sie amtlich und gesetzlich zu überwachen haben, entzogen werden soll. Davon kann schon deshalb keine Rede sein, weil ja die Formaldehyddesinfektion nur ein Teil der allgemeinen Wohnungsdesinfektion ist. Diese kann erfolgreich nur durch geschulte Desinfektoren unter Aufsicht von besonderen Sachverständigen durchgeführt werden.

Von großer Wichtigkeit für die Zuverlässigkeit der zur Bekämpfung von Seuchen ausgeführten Desinfektionsmaßnahmen ist eine richtige Kontrolle der Desinfektion. Die fortlaufende Desinfektion am Krankenbett sowie die Wohnungsdesinfektion muß von dem behandelnden Arzte gewährleistet und von dem beamteten Arzte an der Hand der gesetzlichen Verordnungen überwacht werden. Die amtliche Kontrolle hat sich aber weiter auch auf das Desinfektionspersonal zu erstrecken, dessen Schulung zu überwachen und dessen Befähigung durch staatliche Prüfungen festzustellen ist. Der behördlichen Prüfung unterliegen auch die Desinfektionsapparate. Wie *F. Schmid* auf Grund der vom Schweizerischen Gesundheitsamte gemachten Erfahrungen hervorgehoben hat, sollten nur staatlich anerkannte Systeme von Desinfektionsapparaten zur Verwendung gelangen. Aber nicht nur die Systeme der Desinfektionsapparate bedürfen wie die Desinfektionsverfahren und chemischen Desinfektionsmittel der staatlichen Prüfung. Jeder einzelne Apparat muß vor der Übernahme in den Betrieb von Fachmännern auf seine Konstruktion und Leistungsfähigkeit untersucht und von Zeit zu Zeit einer erneuten Probe auf zuverlässige Wirkung unterworfen werden. Neben der Funktionsprüfung mittelst Instrumenten (Thermometer und Manometer) ist stets die biologische Prüfung mittelst Sporenpräparaten heranzuziehen.

Für die Händedesinfektion sind zahlreiche Verfahren angegeben, von denen die *Fürbringer*sche Methode der Desinfektion mit Seife, Alkohol und Sublimat, sowie die *Ahlfeld*sche Methode der Desinfektion mit Seife und Alkohol am meisten angewendet werden. Aber auch Karbolsäure, sowie Lysol und Sublimat allein werden von vielen Ärzten zur Reinigung und Desinfektion der Hände benutzt. *Mikulicz* und *Vollbrecht* empfahlen die Anwendung des Seifenspiritus.

Neuerdings hat ein von *Schumburg* angegebenes Verfahren zahlreiche Anhänger gefunden, das wegen seiner Einfachheit namentlich für die Zwecke des Krieges die größte Beachtung verdient. Es besteht in intensivem Abreiben der Haut mit konzentriertem Alkohol mittelst Wattebäuschen. *Schumburg* hatte zuerst eine Mischung von Alkohol und Äther (2:1) unter Zusatz von 0·5% Salpetersäure empfohlen, später 0·5% Salpetersäure oder 1% Formalin enthaltenden Alkohol. *v. Herff* schlug eine Mischung von Alkohol und Azeton zu gleichen Teilen vor. Eingehende Untersuchungen von *v. Herff, Heck, Kutscher, Otto* und zahlreichen anderen Autoren haben bewiesen, daß sich durch Alkoholbehandlung mit großer Regelmäßigkeit eine Verminderung der auf der Haut haften-

den Keime um 99—100° erreichen läßt und dieses Verfahren den bisher üblichen völlig ebenbürtig ist. Die Zusätze haben für die Desinfektionswirkung eine nur geringe Bedeutung. Gewöhnlicher 90proz. Brennspiritus leistet dieselben Dienste wie 96proz. Alkohol. Eine längerdauernde Waschung mit Wasser und Seife ist vor der Alkoholanwendung zu vermeiden, weil sie die Haut unnütz aufweicht und das in ihr zurückbleibende Wasser die Alkoholwirkung beeinträchtigt. Kurzdauernde Waschung und gründliche Nageltoilette ist zur Entfernung des groben Schmutzes notwendig, nach ihr müssen aber die Hände mit sterilen Handtüchern trocken gerieben werden. Danach folgt die Alkoholdesinfektion mit mehrfach erneuerten Wattebäuschen 3—5 Minuten lang und unter Verwendung von etwa 100 *ccm* Alkohol. Die entkeimende und keimzurückhaltende Wirkung des Alkohols beruht der Hauptsache nach auf seiner mechanisch reinigenden, sowie auf seiner schrumpfend-härtend-fixierenden Eigenschaft. Bei langdauernden Operationen ist die Alkoholabreibung zu wiederholen.

Das Problem einer absolut sicher wirksamen Desinfektion der Hände ist noch nicht völlig gelöst. Wir verfügen bisher noch über kein Verfahren, die Haut von Infektionsstoffen, die sich in der Tiefe der Epidermis, namentlich der Drüsen- und Haarbälge befinden, völlig zu befreien. Durch die bakteriologischen Untersuchungen sind jedoch zwei Tatsachen von grundlegender Bedeutung festgestellt worden: nämlich erstens, daß es nicht gelingt, eine Hand in toto völlig keimfrei zu machen und zweitens, daß durch Maßnahmen, welche die oberen Schichten der Epidermis auflockern, auch bei anscheinend keimfreien oder wenigstens keimarmen Händen eine gewaltige Ablösung der in den tiefen Schichten enthaltenen Hautkeime erfolgt. Die Zunahme der Keime, die auch bei dem sorgfältigsten Desinfizieren der Hände nach reichlicher Anwendung von Seife erfolgt, ist um so größer, je mehr die Hände mit Haaren bedeckt sind, je größer die Zahl der Drüsen an ihrer Oberfläche ist und je mehr rauhe oder gar rissige Stellen sich auf der Haut finden. Gerade die kleinen und kleinsten Schrunden sind der Sitz von zahllosen Mikroorganismen, darunter auch häufig von pathogenen Bakterien. *Schumburg* hat diese Tatsache durch sorgfältige, vielfach modifizierte Versuche bewiesen, und von *v. Herff, Tomarkin* und *Heck* angestellte Versuche haben das gleiche dargetan. Die Hände werden in den tieferen Schichten der Haut, wie sich wiederum durch anhaltendes Seifen nachweisen läßt, um so keimärmer, je mehr sie gepflegt sind und je geringer die Zahl der rauhen und mit stärkeren Haaren besetzten Stellen ist. Die Chirurgen haben mit Recht die Forderung aufgestellt, daß es darauf ankommt:

1. die Hand vor der Infektion mit gefährlichen Infektionserregern möglichst zu schützen und

2. die Hand, wenn die Annahme einer Infektion besteht oder möglich ist, keimdicht vom Operationsfelde zu trennen.

Kocher ist demnach logischerweise zu der Forderung gelangt, daß man Operationshandschuhe dann tragen soll, wenn man infektiöse Kranke untersucht oder behandelt, und daß man die Handschuhe zur Vornahme von aseptischen Operationen ausziehen soll. Zweifellos bildet eine derartige Prophylaxe einer Infektion der Hände

eine außerordentlich wertvolle Maßnahme in der Verhütung der Wundinfektion.

Um der zweiten Forderung zu genügen, wurden von *Mikulicz* und seiner Schule die über Gummihandschuhen zu tragenden dünnen Baumwollhandschuhe in die chirurgische Praxis eingeführt. Aber diese Handschuhe haben mancherlei Nachteile und werden, weil namentlich das Gefühl der Hand so außerordentlich beschränkt wird, von manchen Autoren verworfen. Man hat versucht, sie zu ersetzen dadurch, daß die Hand mit einem undurchlässigen Überzug versehen wird, der ein Übertreten der Keime aus der Haut in die Flüssigkeiten des Operationsgebietes verhütet. Die Hand wird mit Lösungen bepinselt, die erstarren und so die Haut mit ihren Haaren und Drüsen hermetisch abschließen. Diese Anstriche der Hand können zugleich desinfizierende Zusätze enthalten. Eine Bedingung für ihre Anwendung ist, daß sie nicht reizend auf die Hand wirken, daß sie sich leicht entfernen lassen und daß sie sich in den Gewebsflüssigkeiten nicht lösen. Auch elastisch müssen sie sein. Ein sehr empfehlenswerter derartiger Handanstrich scheint das von *Klapp* und *Dönitz* empfohlene Chirosoter zu sein, eine wachsartige Masse, der flüssige Harze zugesetzt sind. Es liegt hier sicher ein Gebiet vor, auf dem die Technik berufen ist, noch weitere Fortschritte zu erzielen.

Für die Ausführung der Desinfektion bei Fällen von ansteckenden Krankheiten werden in den „Allgemeinen Ausführungsbestimmungen zu dem preußischen Gesetze, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, vom 28. August 1905“ folgende Maßnahmen empfohlen.

1. Ausscheidungen des Kranken:

a) Lungen- und Kehlkopfauswurf, Rachenschleim und Gurgelwasser werden in Speigefäßen aufgefangen, die bis zur Hälfte gefüllt werden:
 α) entweder mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung; in diesem Falle dürfen die Gemische erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden;
 β) oder mit Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann; in diesem Falle müssen die Gefäße dann mit Inhalt ausgekocht oder in geeigneten Desinfektionsapparaten mit strömendem Wasserdampf behandelt werden;
 auch läßt sich der Auswurf in brennbarem Material (z. B. Sägespänen) auffangen und mit diesem verbrennen;

b) Erbrochenes, Stuhlgang und Harn werden in Nachtgeschirren, Steckbecken u. dgl. aufgefangen, die alsdann sofort mit der gleichen Menge von Kalkmilch, verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung aufzufüllen sind. Die Gemische dürfen erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden;

c) Blut, blutige, eitrige und wässerige Wund- und Geschwürsausscheidungen, Nasenschleim sowie die bei Sterbenden aus Mund und Nase hervorquellende schaumige Flüssigkeit sind in Wattebäuschen, Leinen- oder Mulläppchen u. dgl. aufzufangen, die sofort verbrannt oder, wenn dies nicht angängig ist, in Gefäße gelegt werden, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gefüllt sind. Sie müssen von der Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach zwei Stunden beseitigt werden.

d) Hautabgänge (Schorfe, Schuppen u. dgl.) sind zu verbrennen oder, wenn dies nicht angängig ist, in der unter *c* bezeichneten Weise zu desinfizieren.

2. Verbandgegenstände, Vorlagen von Wöchnerinnen u. dgl. sind nach Ziffer 1 *c* zu behandeln.

3. Schmutzwässer sind mit Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren; von der Chlorkalkmilch ist soviel zuzusetzen, daß das Gemisch stark nach Chlor riecht, von der Kalkmilch soviel, daß das Gemisch kräftig rotgefärbtes Lackmuspapier deutlich und dauernd blau färbt; in allen Fällen darf die Flüssigkeit erst zwei Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels beseitigt werden.

4. Badewässer von Kranken sind wie Schmutzwässer zu behandeln. Mit Rücksicht auf Ventile und Abflußröhren empfiehlt es sich hier, eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.

5. Waschbecken, Spuckgefäße, Nachtgeschirre, Steckbecken, Badewannen u. dgl. sind nach Desinfektion des Inhalts (Ziffer 1, 3 und 4) gründlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung auszuscheuern und dann mit Wasser auszuspülen.

6. Eß- und Trinkgeschirre, Tee- und Eßlöffel u. dgl. sind 15 Minuten lang in Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann, auszukochen und dann gründlich zu spülen. Messer, Gabeln und sonstige Geräte, die das Auskochen nicht vertragen, sind eine Stunde lang in 1proz. Formaldehydlösung zu legen und dann gründlich trocken zu reiben.

7. Leicht brennbare Spielsachen von geringem Wert sind zu verbrennen, andere Spielsachen von Holz oder Metall sind gründlich mit Lappen abzureiben, die mit 1proz. Formaldehydlösung befeuchtet sind, und dann zu trocknen.

8. Bücher (auch Akten, Bilderbogen u. dgl.) sind, soweit sie nicht verbrannt werden, mit Wasserdampf, trockener Hitze oder Formaldehyd zu desinfizieren.

9. Bett- und Leibwäsche, zur Reinigung der Kranken benutzte Tücher, waschbare Kleidungsstücke u. dgl. sind in Gefäße mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu legen. Sie müssen von dieser Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach zwei Stunden weiter gereinigt werden. Das dabei ablaufende Wasser kann als unverdächtig behandelt werden.

10. Kleidungsstücke, die nicht gewaschen werden können, Federbetten, wollene Decken, Matratzen ohne Holzrahmen, Bettvorleger, Gardinen, Teppiche, Tischdecken u. dgl. sind in Dampfapparaten oder mit Formaldehyd zu desinfizieren. Das gleiche gilt von Strohsäcken, soweit sie nicht verbrannt werden.

11. Die nach den Desinfektionsanstalten oder -apparaten zu befördernden Gegenstände sind in Tücher, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung angefeuchtet sind, einzuschlagen und tunlichst nur in gut schließenden, innen mit Blech ausgeschlagenen Kästen oder Wagen zu befördern. Ein Ausklopfen der zur Desinfektion bestimmten Gegenstände hat zu unterbleiben.

Wer solche Gegenstände vor der Desinfektion angefaßt hat, soll seine Hände in der unter Ziffer 14 angegebenen Weise desinfizieren.

12. Gegenstände aus Leder oder Gummi (Stiefel, Gummischuhe u. dgl.) werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Gegenstände dieser Art dürfen nicht mit Dampf desinfiziert werden.

13. Pelzwerk wird auf der Haarseite mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, Sublimatlösung oder 1proz. Formaldehydlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet, zum Trocknen hingehängt und womöglich gesonnt. Pelzwerk darf nicht mit Dampf desinfiziert werden.

14. Hände und sonstige Körperteile müssen jedesmal, wenn sie mit infizierten Gegenständen (Ausscheidungen der Kranken, beschmutzter Wäsche usw.) in Berührung gekommen sind, mit Sublimatlösung, verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung gründlich abgebürstet und noch etwa 5 Minuten mit warmem Wasser und Seife gewaschen werden. Zu diesem Zweck muß in dem Krankenzimmer stets eine Schale mit Desinfektionsflüssigkeit bereit stehen.

15. Haar-, Nagel- und Kleiderbürsten werden 2 Stunden lang in 1proz. Formaldehydlösung gelegt und dann ausgewaschen und getrocknet.

16. Ist der Fußboden des Krankenzimmers, die Bettstelle, der Nachttisch oder die Wand in der Nähe des Bettes mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzt worden, so ist die betreffende Stelle sofort mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gründlich abzuwaschen; im übrigen ist der Fußboden täglich mindestens einmal feucht aufzuwischen, geeignetenfalls mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung.

17. Kehricht ist zu verbrennen; ist dies ausnahmsweise nicht möglich, so ist er reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung zu durchtränken und erst nach zweistündigem Stehen zu beseitigen.

18. Gegenstände von geringem Werte (Strohsäcke mit Inhalt, gebrauchte Lappen, einschließlich der bei der Desinfektion verwendeten, abgetragenen Kleidungsstücke, Lumpen u. dgl.) sind zu verbrennen.

19. Leichen sind in Tücher zu hüllen, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, und alsdann in dichte Särge zu legen, die am Boden mit einer reichlichen Schicht Sägemehl, Torfmull oder anderen aufsaugenden Stoffen bedeckt sind.

20. Zur Desinfektion infizierter oder der Infektion verdächtiger Räume, namentlich solcher, in denen Kranke sich aufgehalten oder Leichen gestanden haben, sind zunächst die Lagerstellen, Gerätschaften u. dgl., ferner die Wände mindestens bis zu 2 *m* Höhe, die Türen, die Fenster und der Fußboden mittelst Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise ausreichend zu befeuchten; dabei ist besonders darauf zu achten, daß die Lösungen in alle Spalten, Risse und Fugen eindringen.

Die Lagerstellen von Kranken oder von Verstorbenen und die in der Umgebung auf mindestens 2 *m* Entfernung befindlichen Gerätschaften, Wand- und Fußbodenflächen sind bei dieser Desinfektion besonders zu berücksichtigen.

Alsdann sind die Räumlichkeiten mit einer ausgiebigen Menge heißen Seifenwassers zu spülen und gründlich zu lüften. Getünchte Wände sind mit einem frischen Kalkanstrich zu versehen, Fußböden aus Lehmschlag u. dgl. reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

21. Zur Desinfektion geschlossener oder allseitig gut abschließender Räume empfiehlt sich auch die Anwendung des Formaldehyds; sie eignet sich zur Vernichtung von Krankheitskeimen, die an freiliegenden Flächen oberflächlich oder nur in geringer Tiefe haften. Vor Beginn der Desinfektion sind alle Undichtigkeiten der Fenster, Türen, Ventilationsöffnungen u. dgl. sorgfältig zu verkleben oder zu verkitten. Es ist überhaupt die größte Sorgfalt auf die Dichtung des Raumes zu verwenden, da hiervon der Erfolg der Desinfektion wesentlich abhängt. Auch ist durch eine geeignete Aufstellung, Ausbreitung oder sonstige Anordnung der in dem Raume befindlichen Gegenstände dafür zu sorgen, daß der Formaldehyd ihre Oberflächen in möglichst großer Ausdehnung trifft.

Für je ein Kubikmeter Luftraum müssen mindestens 5 *g* Formaldehyd oder 15 *ccm* Formaldehydlösung (Formaldehydum solutum des A. B. f. d. D. R.) und gleichzeitig etwa 30 *ccm* Wasser verdampft werden. Die Öffnung der desinfizierten Räume darf frühestens nach 4 Stunden, soll aber womöglich später und in besonderen Fällen (überfüllte Räume) erst nach 7 Stunden geschehen. Der überschüssige Formaldehyd ist vor dem Betreten des Raumes durch Einleiten von Ammoniakgas zu beseitigen.

Die Desinfektion mittelst Formaldehyds soll tunlichst nur von geprüften Desinfektoren nach bewährten Verfahren ausgeführt werden.

Nach der Desinfektion mittelst Formaldehyds können die Wände, die Zimmerdecke und die freien Oberflächen der Gerätschaften als desinfiziert gelten. Augenscheinlich mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzte Stellen des Fußbodens, der Wände usw. sind jedoch gemäß den Vorschriften unter Ziffer 20 noch besonders zu desinfizieren.

22. Holz- und Metallteile von Bettstellen, Nachttischen und anderen Möbeln sowie ähnliche Gegenstände werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung befeuchtet sind. Bei Holzteilen ist auch Sublimatlösung anzuwenden. Haben sich Gegenstände dieser Art in einem Raume befunden, während dieser mit Formaldehyd desinfiziert worden ist, so erübrigt sich die vorstehend angegebene besondere Desinfektion.

23. Samt-, Plüsch- und ähnliche Möbelstücke werden mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, 1proz. Formaldehydlösung oder Sublimatlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet und mehrere Tage hintereinander gelüftet. Haben sich Gegenstände dieser Art in einem Raume befunden, während dieser mit Formaldehyd desinfiziert worden ist, so erübrigt sich die vorstehend angegebene besondere Desinfektion.

24. Aborte. Die Tür, besonders die Klinke, die Innenwände bis zu 2 *m* Höhe, die Sitzbretter und der Fußboden sind mittelst Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise ausreichend zu befeuchten; in jede Sitzöffnung sind mindestens 2 *l* verdünntes Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Kalkmilch zu gießen.

Der Inhalt der Abortgruben ist reichlich mit Kalkmilch zu übergießen. Das Ausleeren der Gruben ist während der Dauer der Krankheitsgefahr tunlichst zu vermeiden.

Der Inhalt von Tonnen, Kübeln u. dgl. ist mit etwa der gleichen Menge Kalkmilch zu versetzen und nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels zu entleeren; die Tonnen, Kübel u. dgl. sind nach dem Entleeren innen und außen reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

Pissoire sind mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu desinfizieren.

25. Düngerstätten, Rinnsteine und Kanäle sind mit reichlichen Mengen von Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren. Das gleiche gilt von infizierten Stellen auf Höfen, Straßen und Plätzen.

26. Krankenwagen, Krankentragen u. dgl. Die Holz- und Metallteile der Decke, der Innen- und Außenwände, Trittbretter, Fenster, Räder usw., sowie die Lederüberzüge der Sitze und Bänke werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Bei Metallteilen ist die Verwendung von Sublimatlösung tunlichst zu vermeiden. Kissen und Polster, soweit sie nicht mit Leder überzogen sind, Teppiche, Decken usw. werden mit Wasserdampf oder nach Ziffer 23 desinfiziert. Der Wagenboden wird mit Lappen und Schrubber, die reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, aufgescheuert.

Andere Personenfahrzeuge (Droschken, Straßenbahnwagen, Boote usw.) sind in gleicher Weise zu desinfizieren.

27. Die Desinfektion der Eisenbahn-Personen- und Güterwagen erfolgt nach den Grundsätzen der Ziffern 20, 21 und 26, soweit hierüber nicht besondere Vorschriften ergeben.

28. Brunnen. Röhrenbrunnen lassen sich am besten durch Einleiten von strömendem Wasserdampf, unter Umständen auch mit Karbolsäurelösung, Kesselbrunnen durch Eingießen von Kalkmilch oder Chlorkalkmilch und Bestreichen der inneren Wände mit einem dieser Mittel desinfizieren.

29. Das Rohrnetz einer Wasserleitung läßt sich durch Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure desinfizieren; doch darf dies in jedem Falle nur mit Genehmigung des Regierungspräsidenten und nur durch einen besonderen Sachverständigen geschehen.

Anmerkung. 1. Abweichungen von den Vorschriften unter Ziffer 1 bis 29 sind zulässig, soweit nach dem Gutachten des beamteten Arztes die Wirkung der Desinfektion gesichert ist.

2. Es empfiehlt sich, in Gemeinden und weiteren Kommunalverbänden, die das Desinfektionswesen regeln, im Benehmen mit dem beamteten Arzt Desinfektionsordnungen zu erlassen; diese bedürfen der Genehmigung des Regierungspräsidenten.

Literatur.

R. Koch, Mitteilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 1. Über Desinfektion.
R. Koch, *Gaffky* u. *Löffler*, Mitteilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 2.
Flügge, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 29, 1898.
Schumburg, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 79, H. 1.
Eichengrün, Ein neues Formaldehyddesinfektionsverfahren, das Autanverfahren. Zeitschrift f. angewandte Chemie, 1906, Nr. 33.
Kolle, Über Wohnungsdesinfektion, im besonderen neuere Formaldehyd- sowie das Autanverfahren. Vortrag, gehalten im Medizinisch-pharmazeutischen Bezirksverein. C. Franke, Bern 1907.
Reichenbach, Die Leistungen der Formaldehyddesinfektion. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50.
Rubner u. *Peerenboom*, Hygienische Rundschau, 1899.
Fürbringer, Untersuchungen und Vorschriften für die Desinfektion der Hände des Arztes etc. Bergmann, Wiesbaden 1888.
Fürbringer, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 2 u. 48; 1895, Nr. 3, 1899, Nr. 49.
Ahlfeld, Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 24; 1896, Nr. 23; 1897, Nr. 8; Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gyn., 1899, Bd. 10, H. 1/2; Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1898, Nr. 17/18.
Mikulicz, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 24, und Deutsche militärärztliche Zeitschrift, 1900, Nr. 1.
Paul u. *Krönig*, Zeitschr. f. Hygiene, 1897, Bd. 25. — Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 21.
Pfuhl, Deutsche militärärztliche Zeitschr., 1899.
v. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. G. Thieme, Leipzig 1894.
v. Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 3 u. 5.
Angerer, Zentralbl. f. Chirurgie, 1887.
Schottelius, Münchener med. Wochenschr., 1890.
Schimmelbusch, Arbeiten aus der chirurgischen Klinik der Königl. Universität Berlin, 1891.

Pfuhl, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
M. Kirchner, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 8, 1890.
Fürbringer, Untersuchungen über Desinfektion der Hände. Wiesbaden 1888.
M. Kirchner, Ges. Abhandlungen. A. Hirschwald, Berlin 1903.
Flügge, Einige Vorschläge zur Verbesserung von Desinfektionsvorschriften. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50.
Heymann, Die Kontrolle der Dampfdesinfektionsapparate. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50.
v. Esmarch u. *Proskauer*, Einheitliche Regelung der Prüfungsmethodik für Desinfektionsapparate und Desinfektionsmittel. Verhandl. des 14. internat. Hygienekongresses, Berlin 1907. A. Hirschmann, Berlin 1908, Bd. 2.
Kutscher u. *Otto*, Berichte über die Wirksamkeit des Alkohols bei der Händedesinfektion. Veröffentl. aus d. Geb. des Mil.-San.-Wesens, Heft 44. A. Hirschwald, Berlin 1910.

5. VORLESUNG.

Allgemeines über Infektion, Infektionserreger und ihre Spezifizität.

Geschichtliches.

Unsere jetzigen Vorstellungen von Infektion und Infektionskrankheiten wird man leichter verstehen, wenn man die historische Entwicklung der Lehre von der Infektion, sei es auch nur in groben Zügen, sich vor Augen hält. Von allen Infektionskrankheiten haben immer die seuchenartig auftretenden am meisten das Interesse der Ärzte und Laien gefesselt. In den ältesten Zeiten spielten bei der Erklärung des Wesens der Infektion und der epidemischen Ausbreitung von Krankheiten religiöse Vorstellungen die größte Rolle. In der Bibel und in den Schriften von *Plinius* und *Celsus,* ja nach allgemeiner Auffassung der Autoren sogar noch im Mittelalter ist es der Zorn der Gottheit, der die Seuchen dem Menschen schickt zur Strafe und Buße. Allerdings haben schon in den ältesten Zeiten naturwissenschaftlich denkende Ärzte versucht, statt der mystischen und übernatürlichen Vorstellung vom Wesen der Infektion natürliche Ursachen für diese Krankheiten ausfindig zu machen. Es waren *Hippokrates* und *Galen*, die den Begriff des Miasmas, das einen gasförmigen Bestandteil der Luft darstellen sollte, in die Seuchenlehre einführten. Die verpestete und mit Fäulnisgasen erfüllte Luft wird eingeatmet und erzeugt so die Krankheiten. Wie *Löffler* hervorhebt, haben diese Miasmen-Theorien bei ihrem weiteren wissenschaftlichen Ausbau zur Umgrenzung der Constitutio epidemica und des Genius epidemicus geführt. Das chemische und physikalische Verhalten der Luft wurde von den Verfechtern des Genius epidemicus genau studiert und registriert und zur Erklärung der Seuchen herangezogen, ohne daß allerdings etwas Greifbares in dieser Beziehung verzeichnet werden konnte. Obwohl wir jetzt die Ursachen der meisten Krankheiten kennen, nehmen selbst heute noch manche Ärzte zu dieser occulta quaedam qualitas der Luft ihre Zuflucht, wenn sie z. B. das Auftreten von Epidemien bei gewissen Seuchen, deren Erreger wir noch nicht kennen, erklären wollen.

Als aber die Versuche, das Wesen der Infektionskrankheiten und ihre Ursachen mit Hilfe dieser Theorien zu ergründen, immer fehlschlugen, kam allmählich die naturwissenschaftliche Betrachtung zu ihrem Recht. Schon bei den großen Seuchen des Mittelalters, der Pest, den Blattern und namentlich auch bei dem Schweißfriesel (Sudor anglicus), hatten viele Ärzte auf die direkte Krankheitsübertragung vom kranken auf den ge-

sunden Menschen hingewiesen. Ganz allmählich entwickelte sich aus vielen Einzelbeobachtungen über die Krankheitsübertragung von Mensch zu Mensch der Begriff des Kontagiums, der als Gegensatz zum Miasma aufgestellt wurde. Dieser Gegensatz wurde namentlich im 19. Jahrhundert weiter entwickelt und führte schließlich zu einer Trennung der Infektionskrankheiten in miasmatische, d. h. solche, die nicht von Mensch zu Mensch direkt übertragbar waren, deren Ursache vielmehr ein außerhalb des Körpers gelegenes und durch die Luft verbreitetes Gift darstellte, und in kontagiöse Infektionen. Während bei den ersteren der Krankheitserreger in der Außenwelt, z. B. im Erdboden, einen Reifungsprozeß durchmacht, sollte das direkt oder indirekt, z. B. durch infektiöse Gegenstände vom Kranken auf den Gesunden übertragbare Gift der kontagiösen Krankheiten nicht in der Außenwelt veränd·rt werden. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die Entstehung von Epidemien der Diphtherie, des Fleckfiebers und des Typhus noch in der Mitte des 19. Jahrhunderts von vielen Ärzten auf die Einatmung von giftigen Gasen zurückgeführt wurde.

Die Lehre von der Ansteckung durch Kontagien hat sich zugleich mit den Vorstellungen über die spezifischen Krankheitsgifte entwickelt. Das Miasma wurde meist als nichtspezifische Krankheitsursache aufgefaßt. Es sollte vom Genius epidemicus — dessen Wesen man nicht definieren konnte — oder von der örtlichen und zeitlichen Disposition abhängen, ob diese oder jene Seuche unter dem Einfluß verpesteter Luft auf miasmatischem Wege entstand. Namentlich die Lehre von der Syphilis war ausschlaggebend für den Sieg der kontagionistischen Auffassung der Infektionskrankheiten. *Fracastor* schrieb im 16. Jahrhundert ein erschöpfendes Buch über die Theorien der Kontagion und teilte sie ein in solche, die per contactum, per fomitem et per distans vermittelt werden, wobei die Übertragung per fomitem im wesentlichen Übertragung durch infektiöse Gegenstände bedeutete, während der Ausdruck per distans die Ansteckung durch Ausdünstung der Kranken bezeichnen sollte. Aber die Lehre von den Miasmen war für viele Forscher noch nicht abgetan. Man betrachtete zwar als Ursache der Verbreitung der meisten Seuchen die Kontagion, nahm an, daß die Kontagien nur vom kranken Menschen verbreitet würden, aber gleichzeitig wurde daran festgehalten, daß von den Leichen und von den toten Materien die Miasmen in die Luft und so wieder an die gesunden Menschen gelangen. Noch bis in das 19. Jahrhundert wurde z. B. von der Malaria behauptet, sie wäre eine rein miasmatische Krankheit, entstanden durch giftige Ausdünstungen eines mit toter Materie überladenen und verfaulten, sumpfigen Bodens. Zur Nachtzeit sollten die in solchen Sumpfgegenden wohnenden Menschen durch Einatmung der aus dem Boden stammenden Gase malariakrank werden. Auch für andere Krankheiten, z. B. die Influenza, wurde die miasmatische Natur behauptet. *Henle* hat noch im Jahre 1853 diese Lehre mit folgenden Worten gekennzeichnet: „Bei jeder bedeutenden Epidemie pflegt sich die ärztliche Welt in zwei Lager zu teilen, in Kontagionisten und Miasmatiker, und schließlich dadurch zum Frieden zu gelangen, daß beide anerkannt werden, nur daß bei verschiedenen Seuchen konstant hier die miasmatischen, dort die kontagiösen Fälle die Regel bilden.“ Immerhin bezeichnete man schon damals die Syphilis als eine rein kontagiöse Krankheit, ebenso die Hundswut, während man

noch bis gegen das letzte Drittel des 19. Jahrhunderts Pocken, Masern und Scharlach zu den kontagiös-miasmatischen Erkrankungen rechnete. Die Lehre von den Miasmen fand neue Anhänger, als *Pettenkofer* die mit viel Scharfsinn ausgearbeitete sog. „Boden-Theorie der Cholera und des Typhus“ mitteilte und wissenschaftlich zu begründen suchte.

Über die Natur des Krankheitsgiftes bei den kontagiösen Krankheiten wurden schon lange vor Auffindung der Infektionserreger mit Hilfe des Mikroskops von scharfsinnigen Beobachtern Betrachtungen angestellt. Die einen nahmen an, daß die spezifischen Ansteckungsstoffe unbelebte chemische Gifte oder Fermente seien, während im anderen Lager sich die Anhänger der Lehre von belebten und sich vermehrenden Wesen befanden. Die Lehre von den Lebewesen als Ursachen von Krankheiten hat dann in der Folgezeit den Sieg davongetragen. Der berühmte *Athanasius Kircher* hat zuerst Mikroorganismen in den verschiedensten Medien, in faulenden Pflanzenaufgüssen, im Erdboden, im Wasser und endlich in Krankheitsprodukten nachgewiesen. Wir wissen heute, daß *Kircher* sicher nicht immer Mikroorganismen mit seinem primitiven Mikroskop (Fig. 12) gesehen hat. Die von ihm beschriebenen „Würmer“ im Eiter der Pestkranken waren sicher Eiterzellen oder zufällige Verunreinigungen. Aber *Kirchers* Beobachtungen sind deshalb von so großer Bedeutung gewesen, weil sie die Aufmerksamkeit der naturwissenschaftlich forschenden und denkenden Ärzte auf die Welt der Kleinlebewesen gelenkt haben. Der sorgfältige und vorsichtige Forscher *Leeuwenhoeck* sah nicht nur Mikroorganismen, sondern er bildete sie auch ab und versuchte als Erster sie nach ihrer Form in verschiedene Gruppen einzuteilen (Fig. 13—16). Die Lehre von der Pathologia animata kam nun zu rascher Entwicklung und fand ihren Abschluß in der Aufstellung fester Begriffe für das Contagium vivum. Man suchte und studierte dieses Kontagium zunächst nur in den Pflanzenaufgüssen. Allerdings mußten, ehe diese Bemühungen erfolgreich wurden, noch viele Etappen auf dem Wege mühsamer Forschung zurückgelegt werden. Den ersten Fortschritt erzielte *Otto Friedrich Müller*, als es ihm im Jahre 1780 gelang, die Infusorien zu klassifizieren. Diese Versuche der Klassifizierung der Mikroorganismen wurden zu Beginn des 19. Jahrhunderts von *Ehrenberg* erfolgreich fortgesetzt.

Drei wichtige Entdeckungen zu Beginn des 19. Jahrhunderts brachten dann den Lehren von dem Contagium vivum allgemeine Anerkennung und Verbreitung. *Donné* fand im Jahre 1837 Vibrionen im Eiter syphilitischer Geschwüre, *Bassi* entdeckte im Jahre 1838 die Pilze, welche die Krankheit der Seidenraupe, die sogenannte Muskardine, verursachen, und *Schwann* und *Cagniard Latour* stellten fest, daß die Gärungserreger, die schon von *Leeuwenhoeck* im Wein und Bier gesehen worden waren, wirklich die alleinige Ursache der Gärungsprozesse seien. Auf Grund dieser Beobachtungen, die bald durch andere, z. B. die Auffindung von Infusorien im Vaginalschleim, von Bakterien in den Faezes usw. erweitert wurden, formulierte bereits im Jahre 1840 *Jakob Henle* die Bedingungen, auf Grund deren die in pathologischen Produkten gefundenen Mikroben als Erreger der Krankheitsprozesse, bei denen sie gefunden wurden, betrachtet werden konnten. *Henle* verlangt, daß nur solche

Lebewesen als Krankheitsursache gelten dürfen, die regelmäßig in kontagiösen Krankheitsprodukten sich finden, die ferner aus ihnen rein, d. h. ohne Beimengung von Zellen, isoliert werden und deren krankheitserregende Wirkungen endlich im Tierversuch festgestellt werden können. Es sei schon hier darauf hingewiesen, daß es *Robert Koch* zuerst gelang, diese, wie *Löffler* sagt, drei Postulate der strengen Logik *Henles* bei einer Anzahl von Infektionskrankheiten zu erfüllen, indem er die Krankheitserreger rein züchtete, ihr konstantes Vorkommen im Krank-

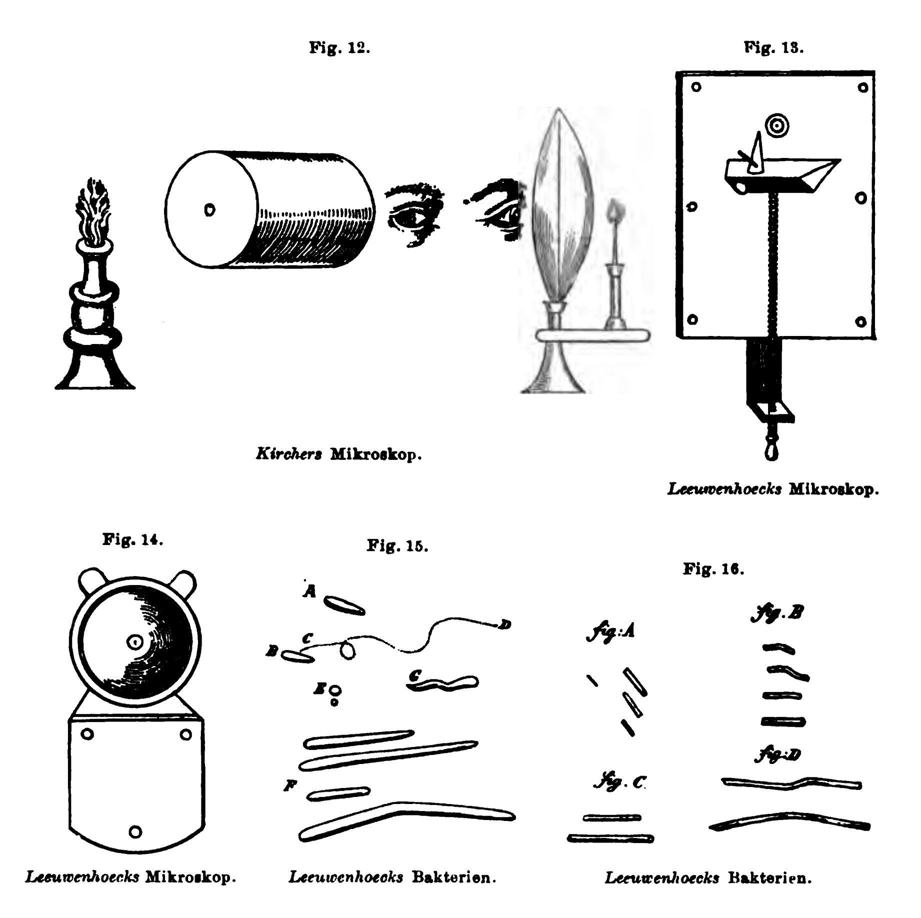


Fig. 12. *Kirchers* Mikroskop.

Fig. 13. *Leeuwenhoecks* Mikroskop.

Fig. 14. *Leeuwenhoecks* Mikroskop.

Fig. 15. *Leeuwenhoecks* Bakterien.

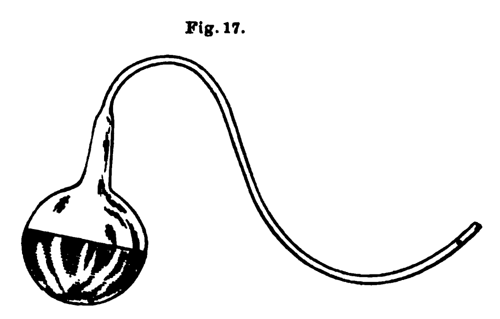
Fig. 16. *Leeuwenhoecks* Bakterien.

heitsprodukt nachwies und mit den reingezüchteten Mikroorganismen die spezifischen Krankheiten bei Tieren hervorrief.

Die großen Entdeckungen von *Robert Koch* wurden sofort Allgemeingut der wissenschaftlichen Welt und führten zu weitgehenden Konsequenzen in theoretischer und praktischer Beziehung. Es war dies vor allem möglich, weil im Verlaufe des 19. Jahrhunderts andere große Entdeckungen gemacht worden waren. *Spallanzani* war es schon gegen Ende des 18. Jahrhunderts gelungen, experimentell der bis dahin gel-

tenden Lehre von der Urzeugung — Generatio aequivoca — den ersten vernichtenden Stoß zu versetzen. Durch sinnreiche Versuche zeigte er, daß faulfähige Flüssigkeiten sich nicht zersetzen, wenn sie gekocht sind. Auf diese Beobachtungen baute der Pariser Zuckerbäcker *Appert* sein Verfahren zur Konservierung von Nahrungsmitteln durch Erhitzen in Gefäßen und Zuschmelzen auf und legte so den Grund für die Entwicklung der Methoden, wie sie in den Werkstätten für Herstellung der Konserven sich weiter ausgebaut haben. Es wurden allerdings Einwände gegen die Beweiskraft dieser Versuche erhoben, so von *Niedham* und *Gay-Lussac*. Diese Forscher verfochten die Hypothese, nur die durch das Kochen veränderte Luft verhindere die Entwicklung der Keime, weil diese eben im Leben ausnahmslos Sauerstoff gebrauchten. Erst *Louis Pasteur* brachte Anfang der sechziger Jahre durch sehr exakte Untersuchungen den Nachweis, daß auch bei freier Kommunikation der Luft eine faulfähige Flüssigkeit in einem Kolben frei von Zersetzungsorganismen bleibt, sofern man nur durch die Form des Kolbens ein Eindringen von Luft, von Keimen, von Staub usw. in die durch Kochen sterilisierte Flüssigkeit verhindert. An dem sogenannten Pasteurkolben (Fig. 17) war der Hals umgebogen und in eine feine Spitze ausgezogen, so daß das Eindringen von Luft und Keimen so gut wie ausgeschlossen war. *Pasteur* zeigte ferner, daß er organische Substanzen sowie Urin, Blut und Organe von Tieren in geeigneten Gefäßen frei von jeder Zersetzung dadurch konservieren konnte, daß er das betreffende Material bei der Entnahme vor jeder Verunreinigung mit Keimen der Außenwelt schützte und in geeigneten Gefäßen, wie sie oben beschrieben sind, aufhob. Es zeigte sich ferner, daß das lebende Gewebe gesunder Tiere frei von Mikroorganismen ist. Die Entdeckung der Bakterien-Sporen durch *Ferdinand Cohn* brachte neues Licht in diese Frage. Man verstand nun, daß manche Substanzen so schwer keimfrei zu machen waren, weil sie die gegen äußere Einflüsse so sehr widerstandsfähigen Sporen der Mikroorganismen enthielten. Inzwischen waren von Botanikern, namentlich von *Ferdinand Cohn, Perty* und *Nägeli,* die Mikroorganismen morphologisch und biologisch näher studiert und in 3 große Gruppen, in Protozoen, Bakterien und Schimmel- und Hefepilze eingeteilt worden.

Fig. 17.



*Pasteur*scher Kolben.

Die Welt der Kleinlebewesen wurde den Biologen weiterhin durch die Forschungen von *Pasteur* über die Gärungsvorgänge erschlossen. Diese Untersuchungen erwiesen, daß es verschiedene Arten der Gärung gibt, denen spezifische Mikroorganismen als ursächliche Momente entsprechen. Ja noch mehr, *Pasteur* konnte zeigen, daß drei sogenannten Krankheiten des Bieres, des Weines und Essigs durch spezifische Keime hervorgerufen werden und daß die Eiweißfäulnis ebenso ein Zersetzungsvorgang ist wie die Gärung.

Unter dem Einfluß der fundamentalen *Pasteur*schen Entdeckungen und Anschauungen führte dann *Lister*, noch ehe die Erreger der Wundinfektionskrankheiten entdeckt waren, die antiseptische Wundbehandlung in die Chirurgie ein. *Lister* nahm mit der damaligen Zeit noch immer an, daß die Wundinfektionskrankheiten als eine Fäulnis der Wunden aufzufassen seien, bedingt durch die weitverbreiteten und in die Wunden eindringenden Fäulnismikroorganismen. Durch Anwendung von fäulniswidrigen Substanzen, z. B. der von *Lemaire* entdeckten Karbolsäure, suchte er diese Fäulnis der Wunden zu verhindern und gelangte so zu der Ausarbeitung der antiseptischen Wundbehandlung, die bekanntlich lange die praktische Chirurgie beherrscht hat und zum Teil noch heute beherrscht. Kurze Zeit nach *Listers* Entdeckung wurden die ersten Wundinfektionserreger aufgefunden. Es knüpft sich der Anfang der Forschung über die Wundinfektionen namentlich an die Namen von *Rindfleisch, v. Recklinghausen, Waldeyer* und *Klebs*, die Bakterien oder Kokken im Eiter von Wunden und in den Organen der an Wundfieber Verstorbenen entdeckten. Da aber die Züchtungsmethoden damals noch nicht bekannt waren, konnten diese Mikroben ebensowenig als Ursache der Wundinfektionen anerkannt werden, wie die bei Diphtherie von *Klebs* und *Eberth* gefundenen. Auch beim Puerperalfieber, dessen infektiöse Natur schon Mitte des 19. Jahrhunderts *Semmelweis* nachgewiesen hatte, konnten die von *Weigert* und *Orth* gefundenen Mikroorganismen infolge Mangels einer beweiskräftigen Methodik nicht als Erreger anerkannt werden.

Sehr bald entstanden nun allerdings den neuen Anschauungen von der ätiologischen Bedeutung der Bakterien bei Krankheiten zahlreiche Gegner. Es wurde angeführt, daß die meisten Mikroorganismen, die bei ganz verschiedenen Krankheitsprozessen gefunden waren, sich voneinander in ihrem morphologischen und zum Teil auch biologischen Verhalten nicht unterscheiden ließen. Die geringfügigen Unterschiede in der Form einzelner Bakterien sollten nach der Ansicht dieser Forscher nichts weiter als eine Anpassung der eine einzige Art repräsentierenden Spaltpilze an die verschiedenen Krankheiten, deren Ursache unbekannt war, sein. Auch für die Gärungen, bei denen verschiedene Mikroorganismen von *Pasteur* gefunden waren, wurde diese Hypothese der Anpassung einer einheitlichen Bakterienart an die chemisch differenten Medien aufgestellt. Obwohl *Ferdinand Cohn* die Spezifizität der Bakterien und ihre Unterschiede in den einzelnen Arten weiter verfocht und darauf hinwies, daß auch höher organisierte Pflanzen, wie Schierling und Petersilie, bittere und süße Mandeln usw., sich vielfach sehr ähnlich sind und doch biologisch voneinander scharf getrennt werden müssen, betrachtete noch im Jahre 1873 *Billroth* die bei verschiedenen Wundinfektionen, z. B. Phlegmone, Hospitalbrand, Erysipel und Wunddiphtherie, vorkommenden Mikroorganismen als Anpassungsformen einer und derselben Art, der Coccobacteria septica, an die verschiedenartig erkrankten Gewebe. Auf Grund seiner mikroskopischen Untersuchungen der Wundsekrete bei den verschiedenen Wundinfektionskrankheiten schrieb er: „Es gibt bis jetzt keinerlei morphologische Kennzeichen irgend einer Mikrokokkus- oder Bakteriaform, aus denen man schließen könnte, daß sie sich nur bei einer bestimmten Krankheit in oder am lebenden

Körper entwickelte", und er nahm ferner an, daß die auch in den Geweben des normalen Körpers vorkommenden Bakterien durch krankhafte chemische Veränderungen der Gewebe, z. B. septische Fermente, die Möglichkeit erhalten, sich zu entwickeln und durch Anpassung an die kranken Gewebe dann ihre Tätigkeit zu entfalten. Auch die Erfolge der *Lister*schen Wundbehandlung änderten an dieser Auffassung merkwürdigerweise nichts. Denn da man auch in den nach *Listers* Methode behandelten Wunden in den Geweben und in den Verbandstoffen häufig Bakterien mikroskopisch nachweisen konnte, andrerseits aber diese, wie wir jetzt wissen, vielfach harmlosen, von der Haut stammenden Keime nicht untereinander und von den infektiösen Mikroben zu differenzieren vermochte, so war es verständlich, daß die Gegner der Spezifizitätslehre der Bakterien nun die Frage aufwarfen, warum in einem Falle, wo Bakterien in den Wunden vorhanden waren, Infektion erfolgte und im anderen Falle, wo sie vielleicht sogar zahlreicher waren, keine Wundinfektion der Gewebe auftrat.

Wie *Abel* sehr richtig hervorhebt, hat sich die Entscheidung über die Bedeutung der Bakterien und Mikroorganismen für die Infektion mit Notwendigkeit auf die Lösung der Frage zugespitzt, ob es tatsächlich „wohl charakterisierte Arten von Bakterien gäbe oder ob am Ende nur eine Art Bakterien existierte, die unbegrenzt und doch äußerst leicht variabel sei".

Es war in der Tat also die Frage nach der Spezifizität der Arten, die bis in die letzten Jahre die ätiologische Forschung und das ätiologische Denken in der Medizin beherrscht hat, zunächst zu bearbeiten und zu beantworten. Die Lösung dieses Problems ist, wie bereits oben angedeutet, durch die epochalen Entdeckungen von *Robert Koch* in genialer Weise herbeigeführt worden. Durch seine Arbeit über den Milzbrand hat *Koch* zuerst die von *Henle* theoretisch aufgestellten Bedingungen in klassischer Weise erfüllt. Als es ihm gelang, den Entwicklungskreislauf der Milzbrandbazillen durch die Sporenentwicklung zu verfolgen und die Reinzüchtung der Milzbrandbakterien, die bis dahin vielfach als Produkte der Krankheit oder als Begleiterscheinung aufgefaßt wurden, auf festen, eigens für diesen Zweck erdachten Nährböden zu demonstrieren, war das Fundament für die weiteren Untersuchungen gegeben. Mit den in vielen Generationen fortgezüchteten Milzbrandbakterien wurde dieselbe Krankheit wieder bei Tieren erzeugt und der gleiche wohl charakterisierte Spaltpilz, der Milzbrandbazillus, wieder aus den Organen in Reinkultur gezüchtet. *Koch* führte die Züchtung der Bakterien auf festen Nährmedien als allgemeine Methodik in die Bakteriologie ein und gab so der Wissenschaft das Mittel, die Bakterien voneinander zu isolieren. Mit Hilfe der *Koch*schen Methodik der Bakterienzüchtung und der Färbung der Bakterien mit Anilinfarben war es nun möglich, die Produkte der verschiedensten Infektionskrankheiten auf Mikroorganismen zu untersuchen, ihre Morphologie und Biologie und ihre Spezifizität festzustellen. Die Einführung der Anilinfarben in die Technik der Bakterienfärbung ist namentlich das Verdienst von *Ehrlich* und *Weigert*. Zur Erleichterung der Färbung dienten die Methoden des Antrocknens und Fixierens der Präparate am Deckglase. Die verbesserten technischen Hilfsmittel, namentlich die durch *Abbé* vervollkommnete Ölimmersion der Mikroskope zusammen mit dem von *Abbé* und *Koch* in die

mikroskopische Technik eingeführten Beleuchtungsapparat ermöglichte es bald, die wichtigsten Infektionskrankheiten der Menschen und der Tiere in bezug auf ihre Ätiologie zu untersuchen. *Koch* und seinen ersten Mitarbeitern, von denen *Gaffky* und *Löffler* besonders genannt seien, gelang es, als Erreger der Tuberkulose, der Cholera, der Diphtherie, des Typhus und des Tetanus bestimmte Bakterien aufzufinden, und im Laufe der Jahre wurde die Ätiologie von zahlreichen anderen Infektionskrankheiten namentlich von Schülern *Kochs* aufgedeckt.

Nachdem als Ursache der Malaria Protozoen durch *Laveran* nachgewiesen waren, entwickelte sich bald auch die Protozoenforschung weiter und führte zur Entdeckung verschiedener Protozoenarten als Erreger spezifischer Krankheiten und Seuchen.

Die Entwicklung der Bakteriologie und Protozoenkunde in den nun folgenden Zeiten ist bei den einzelnen Kapiteln dieses Buches über die speziellen Krankheitserreger enthalten.

Begriff der Infektion.

Unter „Infektion" versteht man das Eindringen pathogener Mikroorganismen in die Körpergewebe und die Auslösung bestimmter Krankheitserscheinungen, die als Folge der Vermehrung und der Wirkung der Infektionserreger auftreten. Die ungeheueren Mengen von Bakterien, die jeder menschliche und tierische Organismus in sich beherbergt, führen deshalb nicht zu Infektionserscheinungen, weil es sich bei ihnen größtenteils um harmlose Saprophyten handelt, die wohl in den von außen her erreichbaren Höhlen und Kanälen des Körpers sich festzusetzen und zu vermehren imstande sind, die aber nicht in die Gewebe des Körpers eindringen und weder durch besondere Wachstumsenergie noch durch Bildung giftiger Produkte krankhafte Erscheinungen hervorzurufen vermögen. Neben diesen Saprophyten finden sich aber, wie namentlich die Untersuchungen der letzten Jahre bewiesen haben, mitunter auch pathogene Keime bei völlig gesunden Individuen auf der Schleimhaut und in den Höhlen des Digestions- und Respirationstraktus, ohne daß irgendwelche Folgeerscheinungen diejenigen Wirkungen erkennen lassen, die wir sonst nach der Invasion jener Erreger zu sehen gewohnt sind. So sind z. B. Diphtheriebazillen und Meningokokken vielfach in der Rachen- und Nasenhöhle Gesunder festgestellt worden, und ferner wissen wir, daß Tetanusbazillen sehr häufig sich im Darmkanal von Pferden finden, die nicht an Tetanus erkrankt sind oder erkranken. Es müssen also gewisse Bedingungen erfüllt sein, wenn Infektionserreger, die mit dem Körper in Berührung kommen, diesen wirklich krank machen sollen. Diese Bedingungen sind mannigfacher Art; sie hängen zum Teil von dem Verhalten des Körpers ab, zum Teil auch von den biologischen Eigenschaften des infektiösen Agens selbst.

Schutzvorrichtungen des Körpers.

Eine große Rolle spielen die Schutzvorrichtungen, mit denen von der Natur der tierische Organismus gegen das Eindringen von Krankheitskeimen ausgerüstet ist.

Die unverletzte Haut bildet den meisten Bakterien gegenüber ein unüberwindliches Hindernis, wie vielfach durch systematische Tierversuche und durch Untersuchungen der Haut von Krankenpflegern festgestellt werden konnte. Aber man kann hier nicht allgemeine Regeln aufstellen, sondern muß, ganz abgesehen von individuellen, von Alter, Geschlecht usw. abhängigen Verschiedenheiten, den Eigenschaften der verschiedenen Arten der pathogenen Keime weitgehend Rechnung tragen.

Gewisse Arten, wie z. B. die Tetanusbazillen, finden von der Haut aus nur durch offene Wunden Eingang in die Gewebe, während bei anderen, z. B. den Pest- und Rotzbazillen, schon die geringfügigsten Epithelverletzungen für die Invasion genügen. Bei den Schleimhäuten liegen, trotzdem ihr Schleimüberzug mitunter erhebliche bakterizide Wirkungen ausübt, die Verhältnisse weniger günstig, weil hier infolge des lockereren Baues und der infolgedessen häufiger vorkommenden Spalten im Epithel („physiologische Wunden") das Eindringen der Infektionserreger weniger behindert ist. Aber selbst wenn die schützenden Bedeckungen der Körperoberfläche die Infektion nicht fernzuhalten vermögen, ist der tierische Organismus nicht schutzlos den Eindringlingen preisgegeben. Es treten die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte in Aktion, die auf der Wirkung der von *Buchner* als „Alexine" bezeichneten bakteriziden Stoffe beruhen. Weiterhin kommt bekanntlich den Lymphdrüsen für die Zurückhaltung und Unschädlichmachung der von den Alexinen nicht abgetöteten Keime eine große Bedeutung zu. Auch die Phagozyten sind als Abwehrmittel des Organismus von Bedeutung. Wir werden bei Besprechung der „natürlichen Immunität" noch näher auf die Bedeutung dieser Abwehrmaßregeln eingehen und bei dieser Gelegenheit auch diejenigen Eigentümlichkeiten zu würdigen haben, die unter den Begriff der „Disposition" fallen.

Eintrittspforten der Infektionserreger.

Gewisse Infektionserreger können nicht von jedem beliebigen Gewebe des Körpers aus ihre krankhaften Wirkungen entfalten, sondern sind auf ganz bestimmte Eintrittspforten angewiesen. Der Choleravibrio z. B. kann nur vom Dünndarm aus das für ihn typische Krankheitsbild erzeugen, ist aber von der Haut oder auch vom Unterhautzellgewebe aus nicht imstande, seine pathogenen Eigenschaften zu entfalten. Andere Bakterien sind dagegen weniger an bestimmte Körperstellen gebunden. Der Tuberkelbazillus kann beispielsweise außer von den Schleimhäuten auch von der äußeren Haut aus tuberkulöse Infektionen herbeiführen.

Virulenz der Infektionserreger.

Die Infektionserreger selbst müssen ebenfalls bestimmte Bedingungen erfüllen, wenn sie die natürlichen Widerstandskräfte des Organismus überwinden sollen. Sie müssen in ihrer Lebensenergie derart beschaffen sein, daß sie sich schnell und zahlreich im tierischen Gewebe vermehren, wobei auch ihre Fähigkeit, entweder nur örtlich wirkende oder aber alle Gewebe des Körpers schädigende Substanzen (Gifte) zu bilden, eine Rolle spielt. Diese Eigenschaften, die gewöhnlich unter dem Namen „Virulenz" zusammengefaßt werden, sind für das Zustandekommen einer Infektion von mindestens der gleichen Bedeutung, wie die „Disposition" des befallenen menschlichen oder tierischen Körpers.

Für die Virulenz eines Mikroorganismus, die zur Pathogenität in naher Beziehung steht, wird von vielen Autoren heutzutage als wesentliche Vorbedingung das Vorhandensein bestimmter chemischer, eiweißartiger Körper in den Mikroben angesehen. Diese Körper sollen in der Wechselwirkung mit dem lebenden Körper die Widerstandskräfte des Organismus lahmlegen. In einem anderen Kapitel wird die Wirkung dieser „Angriffstoffe" („Aggressine" nach *Kruse* und *Bail*) kritisch behandelt werden.

Inkubationszeit.

Nach allem, was bisher auseinandergesetzt wurde, muß also der infizierende Krankheitskeim nicht nur mit dem zu infizierenden Organismus in Berührung kommen, sondern er muß nach Überwindung der

sich ihm entgegenstellenden Hindernisse in das Gewebe eindringen, sich örtlich oder in bestimmten Geweben vermehren und seine Gifte zur Wirkung bringen. Es folgt nun das erste Auftreten der für die jeweilige Infektion charakteristischen Krankheitserscheinungen nicht unmittelbar dem ersten Zusammentreffen von Krankheitserreger und Körperzellen. Es vergeht vielmehr eine gewisse Zeit, bis die infizierenden Keime die Widerstandskraft des Organismus überwunden und sich soweit vermehrt haben, daß entweder sie selbst oder ihre giftigen Produkte eine durch klinische Symptome sinnfällige schädigende Wirkung ausüben. Diese zwischen Einführung der Erreger und Krankheitsausbruch gelegene Periode bezeichnet man als „Inkubationszeit“. Sie ist bei den einzelnen Infektionskrankheiten je nach den biologischen Eigentümlichkeiten der Erreger verschieden lang, schwankt aber auch bei einer und derselben Infektion in gewissen Grenzen, je nach der Menge des den Körper treffenden Infektionsstoffes, nach seiner Virulenz und nach der Empfänglichkeit des infizierten Individuums.

Verlauf der Infektion.

Der Verlauf der Infektion ist durch die Wirkungen bestimmt, welche die spezifischen Erreger im Organismus ausüben, und hängt von der Verbreitungsweise der letzteren bis zu einem gewissen Grade ab. Auch in dieser Beziehung können selbst für die gleiche Bakterienart allgemein feststehende Gesetze nicht aufgestellt werden, vielmehr kommen überall Verschiedenheiten zur Beobachtung, deren Ursachen wir keineswegs immer klar zu überblicken vermögen.

Was zunächst die Art und Weise anbetrifft, in der die Krankheitskeime ihre Wirkungen im Körper entfalten, so muß zwischen lokalen und allgemeinen Wirkungen unterschieden werden. Die ersteren sind als Reaktion des Gewebes in der Nähe der Eintrittspforte der Erreger anzusehen, die letzteren treten in Erscheinung, wenn die sich dort bietenden Hindernisse überwunden sind und der gesamte Organismus oder ein größerer Teil der Organe unter der Einwirkung des infektiösen Agens oder dessen Produkten steht.

Die Infektionserreger können in verschiedener Weise dem Körper schädlich werden. Zunächst können sie im Gewebe, wo eine massenhafte Vermehrung der Keime stattfindet, als mechanisches Moment, als Fremdkörper wirken. So muß beispielsweise eine mechanische Wirkung als unausbleiblich angesehen werden bei schweren Fällen tropischer Malaria, in denen man oft die Kapillaren der lebenswichtigsten Gehirnabschnitte von Parasiten total verstopft findet. Allein diese Wirkungsform tritt wohl nur selten als maßgebender Faktor auf, bei bakteriellen Infektionen des Menschen kommt sie kaum in Betracht. Die ausgesprochenen Krankheitsbilder der meisten Infektionen sind vielmehr auf die von den Erregern produzierten chemischen Stoffe (Toxine und Endotoxine) zurückzuführen, die entweder lokal bleibend oder aber im ganzen Körper zirkulierend ihre schädigenden Einflüsse entfalten. Von einer großen Anzahl der pathogenen Mikroorganismen wissen wir ja durch einwandfreie Untersuchungen, daß sie giftige Stoffwechselprodukte absondern und dadurch ihre tödliche Wirkung ausüben. In Tetanuskulturen tritt z. B. ein Gift auf, das sich schon frühzeitig von den Bakterienleibern isolieren läßt und, von diesen gesondert, die gleichen Wirkungen auslöst, wie die Tetanusbazillen selbst. Andere Erreger, z. B. der Typhusbazillus und der Choleravibrio, sezernieren zwar keine Toxine,

hingegen ist ihre Leibessubstanz giftig. Sie wirken im Körper dadurch toxisch, daß sie zugrunde gehen, denn ihr Zerfall, der durch die bakteriziden Kräfte des Körpers andauernd unterhalten wird, macht die in ihren Leibern enthaltenen Giftstoffe (Endotoxine) frei. Auch bei den Krankheitskeimen, bei denen wir Giftwirkungen bisher nicht direkt nachweisen konnten, beispielsweise beim Milzbrandbazillus, muß man wohl dem Auftreten spezifischer Gifte die Hauptursache für die Krankheitserscheinungen und eventuell für den Tod des infizierten Organismus zuschreiben und annehmen, daß wir nur durch die Unzulänglichkeit unserer heutigen Untersuchungsmethoden vorläufig nicht die Bedingungen feststellen können, die im lebenden Organismus oder im Reagenzglase zur Bildung toxischer Stoffe notwendig sind.

Ausbreitung der Erreger.

Die Ausbreitung der einmal angesiedelten Infektionserreger im Körper kann nach verschiedenen Typen vor sich gehen, die aber auch hier wiederum nicht für jede Art eine konstante Eigentümlichkeit darstellen.

Bei manchen Infektionen siedeln sich die Erreger nur in der unmittelbaren Umgebung ihrer Eintrittspforte an und bilden hier entweder lokale Herde (Staphylokokken im Furunkel, Streptokokken in Abszessen usw.), oder überschwemmen von hier aus den Körper mit ihren Giften (z. B. Tetanusbazillen). Andere Mikroben dringen weiter von der Eintrittsstelle vor, werden aber in den nächstgelegenen Lymphdrüsen zurückgehalten und wuchern in ihnen weiter (z. B. Tuberkelbazillen bei Drüsentuberkulose). Wieder andere Infektionskeime wandern unaufhaltsam vorwärts, indem sie Schritt für Schritt sich neue, den bisher infizierten Bezirken benachbarte Gebiete erobern. Diese Ausbreitung in continuo finden wir beispielsweise sehr häufig bei Infektionen des Respirationstraktus, wo allmählich immer tiefer liegende Abschnitte des Epithelbezuges, vom Kehlkopf aus bis hinab zu den feinsten Bronchiolen, von der Krankheit befallen werden.

Metastasen.

Weiterhin geschieht die Verbreitung der Infektion sehr häufig durch Metastasenbildung. Sobald die Erreger von der ersten Stätte ihrer Ansiedlung durch den Lymphstrom ins Blut gelangt sind, können sie auf dem Wege der Zirkulation in die entferntesten Körperorgane verschleppt werden und dort, wenn sie günstige Ansiedlungsbedingungen treffen, neue — sekundäre — Krankheitsherde veranlassen. Auf derartige Metastasenbildung sind z. B. die Roseolen beim Typhus zurückzuführen und die Gelenkaffektionen, die bei der Gonorrhöe so häufig auftreten. Manche in die Blutbahn gelangte Infektionserreger setzen sich mit Vorliebe an den Herzklappen fest und wuchern daselbst weiter. Durch Abstoßung infizierter Gewebsteile kommt es dann vielfach zur Bildung infektiöser Embolien. Daß auch mechanische Momente zur Metastasenbildung führen können, erhellt aus der Pathologie der infektiösen Lungenerkrankungen, bei denen der Strom der Inspirations- oder Exspirationsluft die Erreger im Bronchialbaum nach den entferntesten Teilen der Lunge weitertragen kann.

Septikämie und Bakteriämie.

Wenn Infektionserreger in der Blutbahn sich vermehren, wenn das Blut also nicht nur vorübergehend Transportmittel, sondern für längere Zeit Vermehrungsstätte, gewissermaßen das Kulturmedium von Krankheitskeimen ist, so nennen wir diesen Infektionszustand „Septikämie". Von „Bakteriämie" dagegen sprechen wir, wenn es sich um ein vorübergehendes Kreisen von Bakterien im Blute handelt. In der mensch-

lichen Pathologie werden die meisten Septikämien durch Streptokokken hervorgerufen, doch gibt es z. B. auch durch Staphylokokken, Pestbazillen, Milzbrandbazillen usw. bedingte Blutinfektionen.

Die hier besprochenen verschiedenen Verbreitungsarten sind nun nicht etwa für die einzelnen pathogenen Erreger in allen Fällen die gleichen, sondern es kann sich das Virus einer und derselben Krankheit je nach den besonderen Verhältnissen sowohl des Erregers (Wachstumsenergie, Menge, Virulenz), als auch des betroffenen Körpers (Widerstandskraft des Gesamtorganismus oder der einzelnen Gewebe, Eintrittspforten) auf verschiedene Weise ausbreiten. Im Tierexperimente läßt sich diese Behauptung unschwer durch Variation der Infektionsbedingungen beweisen, aber auch bei natürlichen Erkrankungen des Menschen findet sie oft Bestätigung. So kann der Gonokokhus, der sich auf zusagenden Schleimhäuten im allgemeinen in continuo ausbreitet, auch durch die Blutbahn verschleppt werden und so metastatische Herde, z. B. in den Gelenken oder an den Herzklappen bilden; Streptokokken können lokal fortschreitende Erkrankungen (Erysipel), Metastasen und auch septikämische Infektionen hervorrufen.

Der zeitliche Verlauf und die Schwere der Infektion ist gleichfalls einerseits durch den Widerstand bedingt, den der Organismus dem eingedrungenen Feind gegenüber leisten kann, und andrerseits durch die jeweilige Intensität, mit der die pathogenen Keime vorgehen. In letzterer Beziehung spielen die Eintrittspforten vielfach eine große Rolle. Denn es ist klar, daß bei allen Infektionen, die durch die Blutbahn im Körper ihre Ausbreitung nehmen, die Allgemeinerscheinungen um so schneller sich einstellen werden, je günstiger die Resorptionsverhältnisse liegen. Wir sehen deshalb im Tierexperimente Infektionskeime bei intraperitonealer oder gar intravenöser Einverleibung viel schneller wirken, als wenn wir selbst größere Menge des gleichen Virus subkutan applizieren. Natürlich ist auch die Virulenz und vor allem die Menge der Infektionserreger von großer Bedeutung. Es wird hiervon ja in erster Linie abhängen, wie schnell die zur Auslösung der Krankheitserscheinungen notwendige Menge der schädlichen Stoffwechselprodukte im Körper aufgespeichert wird. Daß das klinische Bild je nach der verschiedenen Verbreitungsweise und Verbreitungsschnelligkeit der Erreger im einzelnen Falle sehr variieren kann, ist nach dem Gesagten wohl ohne weiteres einleuchtend.

Erscheinungen an der Eintrittspforte.

Wenden wir uns nun etwas spezieller den Wirkungen zu, welche die Infektionserreger im infizierten Körper ausüben! An der Eintrittspforte rufen nicht alle Mikroorganismen nachweisbare pathologische Veränderungen hervor, wenn sie nicht in großen Mengen vorhanden sind. Es ist bekannt, daß z. B. der Pestbazillus die Haut, die er durchwandert, unverändert läßt und erst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen manifeste Krankheitserscheinungen hervorruft; die Tuberkelbazillen können die Schleimhaut durchdringen, ohne daß diese primär tuberkulös erkrankt. Aber dieses Fehlen jeglicher örtlicher Erscheinungen ist doch immerhin als Seltenheit zu betrachten; bei den meisten Infektionen treten an der Eintrittspforte der Erreger ausgesprochene lokale Reaktionen auf, die zum Teil für die jeweilige Krankheit spezifische Merkmale bieten, zum Teil aber auch das gewöhnliche Bild der Entzündung aufweisen. Da auch durch bakterienfreie Kulturfiltrate die gleichen örtlichen

Erscheinungen hervorgerufen werden können und da auch das Protoplasma harmloser Saprophyten, wenn es in größerer Menge einverleibt wird, entzündungserregend wirkt, so ist damit erwiesen, daß die Entzündungserscheinungen durch im Protoplasma enthaltene oder von ihm sezernierte Giftstoffe bedingt sind. Die Entzündungserscheinungen können alle möglichen Formen bieten, von der serösen und fibrinösen Entzündung an bis zu den schwersten gangränösen Prozessen und bis zur Bildung von entzündlichen Granulationsgeschwülsten. Eine sehr häufige Entzündungsform, die nicht nur an der Eintrittspforte, sondern auch sonst überall im Körper durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufen werden kann, ist die Eiterung. Sie entsteht dadurch, daß die Infektionserreger oder ihre Toxine positiv chemotaktisch wirken, d. h. die Leukozyten anziehen. Ein und derselbe Mikroorganismus ruft nun aber nicht stets die gleiche Entzündung hervor, sondern es können je nach der Menge und der Virulenz der Erreger, besonders aber auch je nach der anatomischen Beschaffenheit des betroffenen Gewebes verschiedene lokale Reaktionszustände eintreten. So z. B. entstehen durch Streptokokken hier seröse Exsudate, dort fibrinöse, dort wieder eitrige Entzündungen.

Die lokalen Erscheinungen sind vielfach als Ausdruck der Abwehrmaßregeln aufgefaßt worden, durch die sich der Körper nach Möglichkeit der eingedrungenen Keime zu entledigen sucht. *Metschnikoff* und seine Schüler schreiben bekanntlich den Leukozyten die ausschlaggebende Rolle bei der Vernichtung eingedrungener Keime zu und haben ihre scharfsinnigen Deduktionen durch umfangreiche Experimentalstudien zu stützen gesucht; andere Forscher wollen dagegen den bakteriziden Körpersäften, auch ohne Mitwirkung zellulärer Elemente, mindestens die gleiche Bedeutung zugeschrieben wissen. Wie dem auch sei, es steht fest, daß in Entzündungsherden die bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus den Kampf gegen die eingedrungenen Schädlichkeiten aufnehmen und in der Tat auch vielfach Infektionsprozesse am Fortschreiten hindern, also örtlich begrenzen. Deshalb ist es aber noch nicht angängig, jede lokale Reaktion lediglich als Abwehrreaktion aufzufassen. Denn es gibt, wie sich im Tierversuche unschwer beweisen läßt, Fälle, in denen starke lokale Reaktionen als Ausdruck einer allgemeinen Immunität angesehen werden müssen und wo umgekehrt bei Abwesenheit eines derartigen Immunitätsgrades trotz geringerer örtlicher Erscheinungen die Infektion rapide fortschreitet.

Giftwirkungen der Erreger.

Die Allgemeinerscheinungen, die im Gefolge aller schwereren Infektionen auftreten und das klinische Krankheitsbild hauptsächlich charakterisieren, sind bedingt durch die Giftstoffe der Infektionserreger, die im Körper kreisen und nun auch auf sehr entfernt liegende, für die jeweiligen Toxine besonders empfängliche Organe ihre schädigende Wirkung ausüben können. Man kann das Vorhandensein von Bakteriengiftstoffen im Blute bei schweren Infektionskrankheiten unter Umständen durch das Tierexperiment leicht nachweisen. So gelingt es z. B. bei schweren Tetanusfällen durch Injektion geringer Mengen des Blutes Mäusen eine tödliche Tetanusvergiftung beizubringen; ebenso kann das typische Bild, welches im Tierkörper durch Diphtherietoxin hervorgerufen wird, bei Meerschweinchen durch Injektion von Organextrakt an Diphtherie verstorbener Menschen oder Tiere experimentell erzeugt werden. In beiden Fällen kommen lebende Infektionserreger nicht in Frage.

Aber das Kreisen der Bakteriengifte im Blute und in den Säften genügt an und für sich nicht, um die charakteristischen allgemeinen Erscheinungen einer Infektion hervorzurufen, sondern das Gift muß an empfängliche Organe, und zwar an die Zellen, die der eigentliche Angriffspunkt der Gifte sind, gebunden werden. Die flüssigen Bestandteile des Blutes und der Lymphe werden von den meisten Bakterien und Protozoen sowie deren Giften nicht wesentlich verändert. *Ehrlich* wies nach, daß das Toxin mittelst seiner haptophoren Gruppe an bestimmte Zellen, die passende Gegengruppen bieten, zunächst verankert werden muß. Daß eine solche Bindung zwischen Gift und Gegengift in den empfänglichen Organen tatsächlich stattfindet, läßt sich experimentell beweisen, ein Versuch, auf den wir noch bei der Besprechung der Antitoxine zurückkommen werden. Erst wenn eine solche Bindung erfolgt ist, tritt die spezifische Wirkung des Giftes ein, sie bleibt aber aus, wenn ein Organismus keine Zellen mit Affinitäten für das Toxin besitzt, d. h. wenn er unempfänglich ist. Bei Tauben z. B., die mit Tetanussporen infiziert werden, tritt, obwohl in ihrem Blute Tetanustoxine in großen Mengen kreisen, keine Erkrankung auf, weil das Zentralnervensystem dieser Tiere keine passenden Rezeptoren für das Toxin besitzt.

Aus den soeben besprochenen Tatsachen und theoretischen Erwägungen geht nun hervor, daß der Nachweis der spezifischen Bakterientoxine im Blut und in den Körpersäften nicht immer gelingen wird. Denn die Bindung des Giftes an die Zellen erfolgt meist sehr rasch. Der Eintritt von Krankheitserscheinungen nach der Aufnahme des Giftes in den Zellen ist bei den einzelnen Infektionskrankheiten verschieden und auch von Einfluß auf die Dauer der Inkubationszeit. Für letztere ist es zweifellos von Bedeutung, ob es notwendig ist, daß jene starke Ansammlung einer bestimmten Menge des Giftes in den Zellen stattfindet, ehe Symptome zutage treten; ferner spielt die Art, wie die Bindungen der Gifte an den Zellen erfolgen und welche Teile der Organe bzw. Zellen geschädigt werden, eine Rolle bei der Inkubationszeit, innerhalb deren die Gifte wirken. Das im Blute zirkulierende Gift wird meistens sofort von den mit Affinitäten ausgestatteten Zellen abgefangen. Wenn das Gift bereits an die Zellen im Organismus gebunden ist, wird es sich in solchen Fällen, in denen kein Überschuß an Gift vorhanden ist, nicht mehr im Blute feststellen lassen; nur bei sehr schweren Infektionen, bei denen der Körper fortwährend von neugebildeten Toxinmengen überschwemmt wird, wird der Nachweis möglich sein. Es werden dann auch gewisse Toxinmengen mit dem Urin ausgeschieden.

Eine weitere Schwierigkeit für den Nachweis spezifischer Bakteriengifte liegt darin, daß die durch sie im Tierversuch hervorgerufenen Erscheinungen vielfach zu wenig charakteristisch sind. Aber immerhin ist man sehr wohl berechtigt, aus den Erfahrungstatsachen, die uns das nähere Studium des Diphtherie- und des Tetanusgiftes an die Hand gegeben hat, weitgehende Analogieschlüsse auch für andere Infektionen zu ziehen.

Die Art der Allgemeinreaktionen ist naturgemäß bei den verschiedenen Infektionen keineswegs auch nur annähernd gleich. Es leuchtet ein, daß je nach dem Sitze des hauptsächlichsten Krankheitsherdes, nach der Ausbreitung des Prozesses, nach der Wirkungsart und nach den jeweiligen besonderen Eigentümlichkeiten der Erreger

und ihrer Gifte und ferner auch nach der Resistenz, die der Körper der Infektion entgegenzusetzen vermag, die vielseitigsten Kombinationen und verschiedenartigsten Krankheitsbilder entstehen können.

Fieber.

Als die zunächst klinisch am meisten in Erscheinung tretende Allgemeinerscheinung ist das Fieber bekannt, das fast allen Infektionen eigentümlich ist. Es ist zwar nicht gesagt, daß in allen Stadien und in jedem Falle einer Infektionskrankheit die Körperwärme der Erkrankten erhöht sein muß — die Tuberkulose und andere chronische Infektionskrankheiten beispielsweise verlaufen oft lange Zeit ohne Fiebererscheinungen —, aber jeder pathogene Mikroorganismus kann Fiebererscheinungen auslösen, und der Fieberverlauf ist auch vielfach als Index für das Fortschreiten oder den Ablauf des Infektionsprozesses verwertbar.

Das Fieber ist der Ausdruck einer Störung in der Wärmeregulierungsvorrichtung des Körpers und hauptsächlich die Folge einer Schädigung des Wärmezentrums durch Gifte. Namentlich zu Beginn des Fiebers ist die Wärmeabgabe des Organismus infolge der durch Verengerung der Hautgefäße bedingten mangelhaften Wasserverdunstung der Haut vermindert. Da die Wärmeproduktion unter dem Einfluß des Infektionsprozesses, vor allem infolge toxischer Wirkungen, sehr gesteigert ist, so entsteht ein Mißverhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe. Auf der Höhe des Fiebers tritt zwar eine vermehrte Wärmeabgabe ein, aber sie genügt nicht zur Entfernung der gesamten übermäßig gebildeten Wärme. Erst bei der Entfieberung, wenn die Ursache für die Schädigung des Wärmezentrums und die vermehrte Wärmebildung beseitigt ist, erfolgt durch vermehrte Wärmeabgabe ein Abfall der Temperatur, wobei vielfach unter Schweißbildung ein kritischer Wärmeabfall eintritt. Die Temperatur sinkt nach größeren Fieberattacken fast stets unter die Norm, die 37° C in der Achselhöhle, 37·5° C im Mastdarm nicht überschreiten darf. Bei sogenanntem lytischem Temperaturabfall pflegt die Wärmebildung gleichmäßig mit einer vermehrten Abgabe langsam abzunehmen.

Das Fieber und ebenso der Infektionsprozeß bedingen einen erhöhten Eiweißzerfall, der durch Beschleunigung von Herz- und Atemtätigkeit noch vermehrt wird. So kommt es, wenn das Fieber längere Zeit besteht und gleichzeitig die Nahrungsaufnahme herabgesetzt ist, zur Verbrennung des Körperfettes und zum Aufbrauch des Körpereiweißes. Die Schädigungen der Organe und Gewebe durch das Fieber sind aber viel geringer und harmloser, als die von dem infektiösen Agens direkt und indirekt durch Giftwirkung bedingten Veränderungen.

Daß das Fieber in unmittelbarstem Zusammenhange mit der Anwesenheit von Infektionserregern im Organismus steht, läßt sich experimentell sehr leicht beweisen. Wir sehen bei Tieren, die wir künstlich mit Bakterienreinkulturen infizieren, Fiebererscheinungen auftreten, und ebenso stellen sich beim Menschen Steigerungen der Temperatur ein, wenn wir ihm, wie es z. B. bei Schutzimpfungen geschieht, pathogene Bakterien einverleiben. Dieselben Erfahrungen lehren uns aber auch, daß es zur Auslösung von Fieber nicht der Anwesenheit lebender Mikroorganismen bedarf, sondern daß abgetötete Bakterienleiber die gleichen Erscheinungen verursachen. Über die näheren Ursachen des Zustandekommens des Fiebers sind wir trotz zahlreicher Untersuchungen, die

zur Klärung dieser Frage dienen sollten, bisher noch völlig im Unklaren. Wir wissen nicht, ob die Giftstoffe der Bakterien, die entweder von ihnen sezerniert werden oder durch ihr während jeder Infektion stattfindendes Zugrundegehen im Körper frei werden, selbst das fiebererzeugende Agens sind, oder ob das letztere erst in den Körpergeweben durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien, ähnlich wie durch Enzyme, aus dem Körpereiweiß entsteht. Auch die Fragen, ob die pyrogenen Substanzen für alle Infektionserreger die gleichen sind und welche chemische Konstitution sie besitzen, sind noch keineswegs geklärt.

Die Bedeutung des Fiebers bei Infektionen hat man früher teleologisch als Abwehrreaktion des Körpers angesehen, und man hat auch experimentell zu beweisen gesucht, daß die erhöhten Körpertemperaturen den Erregern gegenüber entwicklungshemmend oder gar bakterizid wirken sollten. Aber diese Anschauung und ihre experimentellen Stützen können heute einer strengen Kritik nicht mehr standhalten. Wir müssen vielmehr auch hier zugeben, daß unsere Erkenntnis den im Organismus sich abspielenden komplexen Vorgängen noch nicht gefolgt ist und wahrscheinlich mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden auch nicht folgen kann. Allgemeingültige Gesetze werden auch für das Wesen des Fiebers wahrscheinlich nicht bestehen, und man darf seine Entstehung und Bedeutung nicht allein an Tieren studieren, die sich im Vergleich zum menschlichen Organismus gerade in dieser Beziehung ganz verschieden verhalten, sondern man muß den kranken Menschen zum Ausgangspunkt derartiger Untersuchungen wählen. Bei diesem tritt ja das die Infektion begleitende Fieber bekanntlich in sehr verschiedenen, für einzelne Krankheiten typischen Formen in Erscheinung, bei der experimentellen Infektion des Tieres dagegen finden wir so prägnante Unterschiede nicht. Für jede Infektionskrankheit muß das Wesen des Fiebers besonders studiert werden. Aus der vergleichenden Betrachtung der bei verschiedenen Krankheiten gesammelten Tatsachen geht deutlich hervor, daß es nicht bei allen Infektionen einheitlich wirkende Substanzen sind, die das Fieber erzeugen. Wie könnte man sonst beispielsweise die so charakteristisch verschiedenen Typen des Malariafiebers deuten, wie könnte man es erklären, daß bei Mischinfektionen durch den sekundär hinzutretenden Krankheitskeim die ursprüngliche Fieberkurve so deutlich beeinflußt wird! Die fiebererzeugenden Substanzen sind eben voneinander verschieden und haben teilweise geradezu spezifische Charaktere. Zum Teil ist das Fieber sicher als ein Indikator für die Abwehrreaktion des Körpers aufzufassen. Wir wissen aus dem Tierexperiment, daß das Auftreten spezifischer Schutzstoffe, deren Bildung wir durch Einführung bestimmter Infektionserreger in den Organismus anregen können, von Fiebersteigerungen begleitet ist und können daher annehmen, daß auch im infektiös erkrankten Menschen die Bildung der Schutzstoffe einen Ausdruck im Fieber findet als Begleiterscheinung außerordentlich rasch gesteigerter Arbeitsleistung des Körpers. Weiterhin haben wir wohl den Zerfall zahlreicher Erythrozyten, der im Tierversuch Fieber bedingt und bei vielen Infektionen nachgewiesenermaßen in erheblichem Umfange durch Hämolysine vor sich geht, bei der Erklärung des Zustandekommens des Fiebers zu berücksichtigen. Bei Malaria sehen wir, daß der Ausbruch des Fiebers direkt mit dem Entwicklungsgang der Parasiten im Zusammenhang steht. Wenn die Vermehrung der Parasiten-

generationen durch Chinin verhindert wird, bleibt auch das Fieber aus, obwohl die Parasiten im Blute weiter existieren. Die Giftwirkung der Malariaparasiten, das geht aus dieser Tatsache hervor, ist an gewisse Entwicklungsstadien gebunden; sie erfolgt vor allem bei der Teilung. Also auch die biologischen Faktoren der Infektionserreger sind ein maßgebender Punkt. Daß auch der jeweilige Zustand des invadierten Gewebes nicht ohne Einfluß auf die Fieberentstehung sein kann, lehrt uns das Wesen der Tuberkulinreaktion, die beim Vorliegen junger tuberkulöser Herde ganz anders ausfällt als bei alten tuberkulösen Prozessen.

Nach diesen Darlegungen, welche die für die Fieberentstehung in Betracht kommenden Faktoren wohl sicher nicht völlig erschöpfen, ist also das infektiöse Fieber als ein sehr komplexer Vorgang anzusehen, dessen Ursachen sehr verschiedener Art sind und über dessen Zustandekommen wir nur wenig wissen.

Leukozytose. Eine augenfällige Veränderung, die im Gefolge vieler Infektionen im Organismus in Erscheinung tritt, ist die Vermehrung der Leukozyten im Blut. Wir finden eine solche bei den weitaus meisten infektiösen Prozessen des Menschen und sehen im Gegensatz dazu eine Verminderung der weißen Blutzellen nur beim Typhus, bei Masern, bei Malaria und bei nicht lokalisierter Sepsis.

Über das Zustandekommen der infektiösen Leukozytose sind auf Grund zahlreicher Experimentalstudien verschiedene Theorien aufgestellt worden, die aber alle nur sehr wenig befriedigend sind und deshalb wohl nicht immer das für den kranken Menschen Richtige treffen, weil wir im Tierexperiment nicht die im infektionskranken Menschen vorliegenden Verhältnisse in der Weise, wie es zur Beurteilung dieser Fragen nötig wäre, nachahmen können. Bei der künstlichen Infektion der Tiere finden wir beispielsweise fast stets zunächst eine auffallende Verminderung der weißen Blutzellen im zirkulierenden Blut. Der Grund hierfür liegt in der plötzlichen Überladung des Organismus mit den schädlichen Stoffen der Erreger, wodurch die Tätigkeit der die Leukozyten bildenden Organe lahmgelegt wird. Bei dem an einer Infektionskrankheit leidenden Menschen dagegen treffen wir eine derartige Hypoleukozytose fast niemals im Beginne der Krankheit an. Schon daraus geht hervor, wie vorsichtig man mit der Verallgemeinerung der aus den Ergebnissen des Tierexperimentes gewonnenen Erfahrungen für die menschliche Pathologie sein muß.

Die meisten Autoren sind heute der Ansicht, daß die Vermehrung der Leukozyten, die im Gefolge der Infektionen im Blut oder an der örtlichen Infektionsstelle auftritt und als „entzündliche Leukozytose" bezeichnet wird, durch chemotaktische Einflüsse seitens der Mikroorganismen bzw. deren Gift hervorgerufen wird. Diese letzteren locken durch chemische Reize die in den blutbildenden Organen befindlichen Leukozyten in die Blutbahn an (positive Chemotaxis) oder stoßen sie bei den erwähnten Infektionen, die mit Hypoleukozytose einhergehen, ab (negative Chemotaxis). In erster Linie kommen bei diesen Vorgängen die polynukleären Leukozyten in Betracht, und zwar meist nur die neutrophilen, seltener auch die eosinophilen. Eine Beteiligung der Myelozyten ist von einigen Autoren für die Diphtherie und für die Pneumonie konstatiert worden.

Über die Bedeutung, die dem vermehrten oder verminderten Auftreten der weißen Blutzellen für den Verlauf der Infektionen, die Vernichtung der Infektionsstoffe in den Geweben, Organen und im Blut zukommt, sind übereinstimmende Ansichten noch nicht erzielt worden. Im Vordergrunde der Theorien steht die Lehre *Metschnikoffs,* der bekanntlich in der Leukozytose einen Verteidigungsvorgang des Organismus sieht und den Ausgang der Krankheit wesentlich von der Zahl und Energie der die Mikroorganismen vernichtenden weißen Blutzellen („Phagozyten") beeinflußt glaubt.*)

Bemerkt sei hier noch, daß auch in differentialdiagnostischer und prognostischer Beziehung die Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten bei Infektionskrankheiten Verwertung gefunden hat. In erster Hinsicht ist eine Hyperleukozytose in typhusverdächtigen dunklen Infektionsfällen gegen die Diagnose „Abdominaltyphus" verwertbar; bei der Erkennung perityphlitischer Abszesse und sonstiger Eiterungen im Abdomen ist der Befund vermehrter weißer Blutzellen ein heute wohl allgemein anerkanntes Hilfsmittel. Prognostisch hat man beispielsweise bei der Pneumonie das Ausbleiben einer ausgesprochenen Leukozytose als ungünstig angesehen.

Anämie. Aber mit der Hyper- und Hypoleukozytose sind die Blutveränderungen, die wir im Gefolge von Infektionskrankheiten vielfach auftreten sehen, noch nicht erschöpft. Wir finden oft auch schwere Anämien sowie Verminderung des Hämoglobingehaltes und müssen diese Erscheinungen auf die spezifischen hämolytischen Gifte zurückführen, die zahlreichen Infektionserregern eigen sind. Die Hämolysine sind erst in neuerer Zeit eingehender studiert worden und sollen in einem anderen Kapitel dieses Buches noch ausführlicher besprochen werden.

Milztumor. Auch der Milztumor, der ein konstantes Symptom vieler Infektionskrankheiten bildet, wird nach den heutigen Anschauungen mit dem durch Hämolysinwirkung auftretenden massenhaften Untergang der Blutzellen erklärt, deren Zerfallsprodukte in der Milz aufgespeichert werden. Neben dieser Erklärung muß allerdings auch wohl berücksichtigt werden, daß in der Milz für die zugrunde gegangenen Erythrozyten gleichzeitig neue Blutzellen gebildet werden und daß auch die Bildung der spezifischen Schutzstoffe, die nach einwandfreien experimentellen Untersuchungen zum Teil in der Milz entstehen, die gesteigerte Funktion dieses Organs und damit auch seine größere Blutfülle und Hyperplasie erklärt.

Nierenschädigung. Viele Infektionserreger schädigen durch ihre Gifte namentlich die Nieren, deren Funktion außerdem durch das Fieber und die dabei gebildeten, zum Teil toxischen oder regelwidrigen Stoffwechselprodukte schon beeinträchtigt ist. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß die Nieren bei Überlastung des Blutes mit Giften bestrebt sind, diese zu eliminieren und gerade deshalb so häufig erkranken. Damit steht das Auftreten von Eiweißzylindern, von febriler Albuminurie und Nephritis bei Infektionen, z. B. beim Scharlach, in Zusammenhang. Auch Ansiedlung von Bakterien in den Nieren, z. B. in Form kleinster infektiöser Emboli, wird häufig beobachtet, so bei Typhus, Sepsis usw., wodurch das Auftreten der Infektionserreger im Urin erklärlich wird.

*) Auf die wichtigsten Punkte der „Phagozytentheorie" *Metschnikoffs* wird in dem Kapitel „Immunität und Schutzimpfung" kurz eingegangen werden.

Ernährungsstörungen und Schädigungen des Nervensystems.

Die pathogenen Mikroorganismen und deren Gifte haben auch nachteilige Wirkungen auf die Ernährungsvorgänge in den einzelnen Organen. Sie können hier parenchymatöse und wohl auch amyloide Degeneration bedingen. Ferner sind die mannigfachen Störungen im Gebiete des Nervensystems hier zu erwähnen, die im Gefolge bestimmter Infektionen auftreten. Nicht nur bei jenen infektiösen Erkrankungen, bei denen das Virus eine besondere Affinität zum Nervensystem hat (Tetanus, Lyssa usw.), sondern bei allen Infektionskrankheiten können schwere Affektionen des Gehirns, des Rückenmarks und auch der peripheren Nerven auftreten, die als Giftwirkungen zu deuten sind. Über das nähere Wesen dieser Affektionen sind wir noch nicht genauer orientiert, da prägnante, anatomisch nachweisbare Veränderungen nur sehr selten gefunden werden. Auch funktionelle Störungen des nervösen Apparates entstehen in den mannigfaltigsten Formen.

Spezifizität der Infektionen und deren Erreger.

Wir hatten im Beginne dieses Kapitels die Bedingungen kennen gelernt, die erfüllt sein müssen, wenn ein Mikroorganismus für den Menschen oder für das Tier infektiös wirken soll, und müssen nunmehr auf die Frage eingehen, wie weit die Wirkungen der einzelnen Krankheitserreger als spezifisch anzusehen sind und welche Beweise wir für ihre Spezifizität besitzen. Die historische Entwicklung der Spezifizitätslehre der ansteckenden Krankheiten, die in ihren Anfängen bis in die ältesten Zeiten zu verfolgen ist und durch die fortschreitende Erkenntnis und die daraus folgenden Änderungen der Anschauungen eines der interessantesten Kapitel der Geschichte der Medizin bildet, ist bereits früher kurz besprochen worden.

Als der eigentliche wissenschaftliche Begründer der Lehre von dem wohlcharakterisierten konstanten Verhalten der pathogenen Mikroorganismen muß *Robert Koch* gelten, der uns zuerst die exakten Methoden an die Hand gab, nach denen wir Bakterien aus jedem beliebigen Material isolieren und reinzüchten, und nach denen wir ihre Lebensbedingungen und Lebensäußerungen im Reagenzglase und im Tierkörper näher studieren können. Mit diesen Methoden ist es gelungen, eine große Anzahl von Spaltpilzen scharf voneinander zu trennen, und mit ihnen konnten auch die mannigfachen Angriffe, die gegen die Artverschiedenheit und Konstanz der pathogenen Keime immer wieder unternommen worden sind, zurückgewiesen werden. Es wurde eine ganze Reihe von wohlcharakterisierten Krankheitserregern festgestellt, die sich auch nach vielfacher Umzüchtung auf künstlichen Nährmedien in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften sowie in ihrem färberischen Verhalten immer gleich blieben und die auch im Tierversuch stets die gleichen Wirkungen zeigten. Lange Zeit sind gegen das Gesetz der strengen Spezifizität der Krankheitserreger erbitterte Kämpfe geführt worden, die auch in den Ergebnissen falscher Experimente anscheinend eine Stütze fanden. Namentlich war es *Nägeli,* der eine unbegrenzte Variabilität der Bakterien verfocht und behauptete, daß ein und derselbe Mikroorganismus im Verlaufe der Generationen morphologisch und biologisch verschiedene Formen annehmen und je nach den äußeren Bedingungen bald harmlos sein, dann aber unter gewissen, noch unbekannten Bedingungen bald Typhus, bald Cholera usw. erzeugen könne. Es sollte experimentell bewiesen sein, daß der in der Natur weit verbreitete und völlig harmlose Heubazillus sich durch akkommodative

Züchtung unter besonderen Verhältnissen in den gefährlichen Milzbrandbazillus umzüchten lasse. Aber alle diese Ergebnisse wurden unwiderleglich als Trugschlüsse erkannt und mußten vollständig fallen gelassen werden.

Kriterien für die ätiologische Bedeutung eines Infektionserregers.

Wir können jetzt, wo wir beispielsweise die Erreger der Pest und des Aussatzes kennen, dank den Ergebnissen der experimentellen Forschung diese Krankheiten genau studieren und sehen, daß sich die Wirkungen ihrer Erreger immer gleich bleiben und daß sie in klinischer und epidemiologischer Beziehung auch heute noch dieselben Erscheinungen zeigen, die sie, nach den alten Überlieferungen zu schließen, auch vor Jahrhunderten und Jahrtausenden aufgewiesen haben.

Besonders prägnante Beweismittel erwuchsen der strengen Spezifizitätslehre später noch durch die Arbeiten *R. Kochs,* die zur Auffindung des Tuberkulins führten. Es stellte sich heraus, daß durch dieses aus Kulturen des Tuberkelbazillus gewonnene Präparat selbst bei Injektion äußerst geringer Mengen in fast jedem Organismus, der tuberkulöse Veränderungen bietet, ausgesprochene Reaktionen ausgelöst werden, daß aber im gesunden Körper oder bei Erkrankungen, die nicht durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen sind, selbst durch wesentlich höhere Dosen eine ähnliche Wirkung nicht erzielt wird. Diese Erscheinung, die hier als ihrem Wesen und ihrer allgemeinen Bedeutung nach bekannt vorausgesetzt werden darf und außerdem später noch bei der Besprechung der Tuberkulose zu würdigen sein wird, kann nur so gedeutet werden, daß das Tuberkulin Gifte enthält, die auf tuberkulöse Gewebe spezifisch wirken. Diese Gifte sind nur den Bazillen der Tuberkulosegruppe eigen, aus denen das Tuberkulin hergestellt ist. Aus keinen anderen Bakterienarten lassen sich Präparate gewinnen, die auch nur annähernd in dieser Weise den tuberkulösen Organismus beeinflussen.

Wenn wir somit im Tuberkulin ein Beweismittel haben, wie die Stoffwechselprodukte und Gifte eines Mikroorganismus streng spezifisch bei derjenigen Infektion wirken, die durch eben diesen Krankheitserreger bei Menschen oder Tieren verursacht ist, so wurden noch weitere untrügliche Beweise für die Spezifizität der Bakterien durch die Immunitätsforschungen erbracht, die im letzten Dezennium mit so großem Eifer von allen Seiten aufgenommen wurden und die uns so zahlreiche und wichtige Aufschlüsse über bisher dunkle Gebiete der Infektionslehre gegeben haben. Wir werden in später folgenden Kapiteln in den Antitoxinen, Bakteriolysinen, Agglutininen und Präzipitinen 4 voneinander verschiedene Körper als Reaktionsprodukte des Organismus auf die Infektion näher kennen lernen. Diese Antikörper, die nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Bakterienart im Körper entstehen, sind ebenfalls spezifisch, d. h. sie wirken nur gegenüber derjenigen Bakterienart, die bei der Immunisierung verwandt wurde und demnach zu ihrer Entstehung Veranlassung gab. Ein Tetanusantitoxin z. B. wirkt nur gegenüber dem vom Tetanusbazillus sezernierten Gift, ein Choleraserum löst im Tierkörper nur Choleravibrionen auf usw. Die Spezifizität dieser Antikörper ist eine so strenge, daß sie, wie wir sehen werden, für die Diagnostik uns unschätzbare Dienste leisten und daß sie die zuverlässigsten Mittel sind, wenn es gilt, im Bakteriensystem sich besonders nahestehende Arten voneinander zu trennen. Für die Differenzierung der Choleraerreger von den choleraähnlichen Vibrionen z. B. haben sich die

Immunitätsreaktionen als die einzigen Merkmale erwiesen, die jeden Irrtum ausschließen und allen sonstigen, die morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten berücksichtigenden Untersuchungsmethoden bei weitem überlegen sind. Und wenn die bei der Immunisierung entstehenden Antikörper derartig spezifisch sind, so ist damit natürlich der Beweis geliefert, daß auch die Mikroorganismen, die den Tierkörper zu ihrer Bildung anregten, durchaus artverschieden, d. h. streng spezifisch sind.

Literatur.

Löffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. Leipzig 1887.
Henle, Pathologische Untersuchungen, Berlin 1840, und: Handbuch der rationellen Pathologie. Band 2, Abteilung 2. Braunschweig 1853.
Ehrenberg, Die Infektionstierchen als vollkommene Organismen. Leipzig 1838.
Cohn, Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Band 1—3. Breslau 1872—1883.
Kern, *Cohns* Beiträge, Band 2, 1876—1877.
Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten. München 1877.
Pasteur, Abhandlungen in den Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1855—1886.
Semmelweis, Die Ätiologie des Kindbettfiebers. Pest, Wien, Leipzig 1861.
Spallanzani, Physikalische und mathematische Abhandlungen. Leipzig 1769.
Billroth, Untersuchungen über die Vegetationsform der Coccobacteria septica. Berlin 1874.
v. Baumgarten, Lehrbuch der patholog. Mykologie. Braunschweig 1886.
Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig, L. Thieme, 1894.
R. Koch, Die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Mitt. a. d. kais. Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881.
Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1896.
Wassermann, Wesen der Infektion. Handbuch der pathog. Mikroorgan., Bd. 1 (1903).
Kolle, Spezifizität der Infektionserreger. Ebenda.
Blumenthal, Infektion und Allgemeinreaktion. Ebenda.
Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Gustav Fischer, 1902.
Fränkel, Grundriß der Bakterienkunde. Berlin 1887.
Klein, Micro-Organismus and disease. London; Mc. Millan & Comp., 1896.
Müller, Vorlesungen über Infektion und Immunität. 3. Aufl. Jena, G. Fischer, 1910.

6. VORLESUNG.

Misch- und Sekundärinfektionen.

Wesen der Misch- und Sekundärinfektionen.

Es kann als ein heute allgemein anerkanntes Gesetz gelten, daß jeder Mikroorganismus, der als Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit festgestellt worden ist, für sich allein nach einer bestimmten Inkubationszeit die Krankheit auslösen kann. Das kann jederzeit bewiesen werden und dieser Nachweis ist auch häufig genug experimentell durch Versuche mit Reinkulturen der pathogenen Bakterien erbracht worden. Wenn nun dementsprechend bei einem Teil der spezifischen Infektionskrankheiten die Erreger in Reinkultur, wie man sich ausdrückt, vorhanden sind, so werden in vielen Fällen doch neben den spezifischen Keimen andere Mikroorganismen gefunden: die spezifischen Erreger der primären Infektion sind mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet. Man kann diese allgemein als Begleitbakterien oder Begleitmikroorganismen bezeichnen.

Unterschiede zwischen beiden.

Es ist hierbei zunächst noch die Frage offen gelassen, ob es sich um eine eigentliche Mischinfektion oder um eine sekundäre Infektion handelt. Zwischen beiden besteht ein wesentlicher Unterschied. Unter einer Mischinfektion im engeren Sinne können wir nur einen solchen Prozeß verstehen, bei welchem mit dem Erreger der eigentlichen Infektionskrankheit zu gleicher Zeit oder annähernd gleichzeitig andere Bakterien eindringen. Eine Sekundärinfektion dagegen liegt vor, wenn zunächst ein pathogener Mikroorganismus mehr oder weniger lange Zeit allein das Feld behauptet, die für ihn typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen hervorruft und den Verlauf der Krankheit bestimmt, und erst dann, nachdem örtliche und allgemeine Schädigungen eingetreten sind, sich sekundär andere Mikroorganismen hinzugesellen, die sekundär infizierenden Bakterien, die nun ihrerseits das Krankheitsbild je nach dem Grade ihrer Vermehrungsfähigkeit, der Giftbildung usw. mit beeinflussen. Es ist ohne weiteres klar, daß bei der Mischinfektion im Gegensatze hierzu von vornherein eine Beeinflussung des örtlichen und allgemeinen Krankheitsprozesses und der damit in Zusammenhang stehenden klinischen Symptome, pathologisch-anatomischen Veränderungen usw. durch die zu gleicher Zeit mit den eigentlichen Infektionserregern eingedrungenen Bakterien stattfindet. Sehr häufig werden die Begriffe Misch- und Sekundärinfektion allerdings nicht auseinandergehalten und es ist in der Tat in vielen Fällen über-

haupt unmöglich, z. B. bei akut verlaufenden Infektionskrankheiten, zu unterscheiden, ob die Begleitbakterien zu gleicher Zeit mit den Infektionserregern oder zeitlich nach ihnen eindrangen, ob also eine Mischinfektion oder eine Sekundärinfektion vorliegt.

Zustandekommen. Die Mischinfektion kann auf zweierlei Weise zustande kommen. Entweder sind in dem infizierenden Material außer dem primären Infektionserreger andere pathogene Keime vorhanden, sodaß dann die verschiedenen infektiösen Spezies zusammen eindringen — z. B. bei Splittern, die mit Tetanus- und Eitererregern behaftet sind — oder aber, und das ist das Häufigere, es kommt die Mischinfektion dadurch zustande, daß das Gewebe an der Eintrittspforte, durch welche die Erreger einer spezifischen Infektionskrankheit in den Körper eindringen, bereits pathogene Keime auf seiner Oberfläche beherbergt. So entsteht z. B. bei der Diphtherie und beim Scharlach die Mischinfektion. Hier dringen gleichzeitig mit den spezifischen Erregern Streptokokken ein, die bisher in latentem, saprophytischem (?) Zustande auf der Schleimhaut der Rachenorgane vegetierten.

Bei der Sekundärinfektion werden durch den primären Infektionsprozeß Eingangspforten für neue Spezies dadurch geschaffen, daß Gewebsschädigungen mit Nekrose, Gewebszerfall und Geschwürsbildung oder Epithelverluste gesetzt werden.

Für das Zustandekommen sowohl der Misch- wie der Sekundärinfektion ist aber nicht allein die lokale Schädigung durch die eigentlichen Infektionserreger von Bedeutung, sondern in vielleicht ebenso hohem Grade die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus durch die Ansiedlung und Giftwirkung der primär infizierenden Spezies. Diese Schädigung findet vielleicht schon während der Inkubationszeit der Primärinfektion statt.

Übergänge. In vielen Fällen ist es außerordentlich schwer oder gar nicht möglich, mit Sicherheit zu unterscheiden, ob es sich überhaupt um misch- oder sekundär-infizierende Mikroorganismen handelt, wenn mehrere Spezies in einem vom kranken Menschen stammenden Material nachgewiesen werden. Die Frage ist namentlich bei der Untersuchung von Körpersekreten aufgetaucht und näher studiert worden. Wenn in Se- und Exkreten, z. B. in Sputum, Rachensekret, Eiter usw., verschiedene Mikroorganismen gefunden werden, so brauchen sie — darauf hat man schon seit langer Zeit hingewiesen — nicht sämtlich auch in den erkrankten Körpergeweben wirklich vorhanden gewesen zu sein. Die Verhältnisse werden am einfachsten durch die Worte Sekretsymbiose und Gewebssymbiose gekennzeichnet. Namentlich da, wo es sich um Sekrete aus Körperhöhlen handelt, die mit der Luft kommunizieren, können saprophytische Keime zur Vermehrung gelangt sein. So findet man tatsächlich in den Kavernen von Phthisikern neben eigentlichen pathogenen Mischinfektionserregern (Symbionten) ganz harmlose Keime, wie Sarzinen, Hefen und andere in der Luft vorkommende Mikroorganismen. In den toten Gewebsmassen solcher Körperhöhlen erfahren derartige saprophytische Keime oft eine nicht unerhebliche Vermehrung. Ferner können sich dem Kaverneninhalt bei dem Transport durch die Luftwege nach außen noch zahlreiche Spaltpilze, z. B. aus der Mundhöhle, beimengen. Nun kann man zwar durch Waschen des Sputums aus der Mundhöhle stammende Begleit-

bakterien von denjenigen Mikroben trennen, die bereits im Kaverneninhalt vorhanden waren, aber damit ist noch nicht entschieden, ob beispielsweise die zusammen mit den Tuberkelbazillen im Sputum der Phthisiker gefundenen Bakterien überhaupt im Gewebe der Lunge sich angesiedelt und pathologische Prozesse bedingt hatten oder ob es sich dabei nur um eine Vermehrung im Kaverneninhalt handelt. Für alle diejenigen Fälle, wo eine Entscheidung über die aktive Beteiligung der bei einer Infektion gefundenen Spezies an dem Krankheitsprozesse nicht möglich ist, ist die Einführung des nichts vorweg nehmenden Namens „Begleitbakterien" zu empfehlen. Unter Begleitbakterien können auch nichtpathogene Mikroorganismen verstanden werden; von derartigen Saprophyten soll im folgenden nicht die Rede sein.

Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

Eine der wichtigsten Fragen bei der Misch- und Sekundärinfektion ist die über ihre Wirkung auf den erkrankten Organismus im Sinne einer Beeinflussung des Verlaufes der Erkrankung. Es hat namentlich zu Beginn der bakteriologischen Ära viele Ärzte gegeben, die der Sekundärinfektion eine antagonistische Wirkung auf den primären Infektionsprozeß zuschreiben wollten. Von vereinzelten Beobachtungen wollten Empiriker verallgemeinernde Schlüsse ziehen und in dem Hinzutreten einer Mischinfektion ein gewisses Heilbestreben der Natur erblicken. Sobald die Forschung in exakter Weise diesen Angaben näher trat, stellte sich jedoch heraus, daß antagonistische Wirkungen verschiedener Mikroorganismenarten bei einem Infektionsprozeß kaum vorkommen. Namentlich zeigten die bakteriologischen Untersuchungen aller experimentell durchforschten Krankheitsfälle beim Menschen, daß die Virulenz der Infektionserreger für Tiere in den meisten Fällen gesteigert wird, wenn mehrere Mikroorganismenarten zusammen in einem infizierten Organismus sich vermehren. Diese Tatsache wurde in umfangreicher Weise bei Diphtheriebazillen, Streptokokken, Staphylokokken, Milzbrandbakterien und anderen pathogenen Keimen experimentell auch an Tieren begründet. Die Urteile über antagonistische Wirkungen verschiedener Infektionserreger haben sich, soweit sie aus Tierversuchen gefolgert wurden, bei Nachprüfungen auf Grund der neueren Erfahrungen über Immunität als zu optimistisch herausgestellt. Bei Tierversuchen mit denjenigen Bakterien, die hier naturgemäß in erster Linie in Frage kamen, nämlich den Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, muß man stets berücksichtigen, daß Tiere verhältnismäßig wenig empfänglich für diese Krankheitserreger sind. Die Dosen der Infektionsstoffe sind im Tierversuche meist sehr groß. Überall da, wo zunächst die eine Bakterienart und erst nach einiger Zeit die zweite, meist mittelst subkutaner Injektion, einverleibt wird, ist der Umstand in Rechnung zu ziehen, daß die durch Injektion der ersten Infektionserreger allgemein erhöhte Resistenz des Körpers antagonistische Wirkungen vortäuschen kann. Auch die schwankende Virulenz der Mikroben erschwert es uns häufig sehr, ein richtiges Urteil zu fällen.

Ebenso haben Versuche aus neuerer Zeit, mit den spezifischen Produkten einer bestimmten Bakterienart im Tierkörper auf die Entwicklung einer anderen antagonistisch zu wirken, nicht den gewünschten Erfolg gehabt. Die wenigen nach dieser Richtung positiven Angaben, z. B. die günstige Wirkung der Pyozyanase, d. i. eines aus

abgetöteten Pyozyaneuskulturen gewonnenen fermentartigen Stoffes, auf verschiedene Infektionsprozesse bedürfen noch weiterer Prüfung und Bestätigung.

Auch die klinischen Beobachtungen über Mischinfektion beim kranken Menschen sprechen dafür, daß die primär und sekundär infizierenden Bakterien im allgemeinen nicht nur keinen Verlust, sondern meist eine Zunahme ihrer Virulenz aufweisen. Durch das Hinzutreten einer pathogenen Bakterienart zu einem bereits bestehenden Infektionsprozeß oder durch das gleichzeitige Eindringen zweier pathogener Mikroorganismen wird eine Krankheit geschaffen, die im allgemeinen rascher verläuft als die Infektion mit einer Bakterienart allein. Viele chronische Infektionsprozesse nehmen infolge des Hinzutretens von sekundär infizierenden Bakterien einen akuten und häufig ungünstigen Verlauf, und das gleiche gilt für die akuten Krankheiten, bei denen es sich nach Lage der Sache meist weniger um sekundär, als um gleichzeitig eindringende Mikroorganismen, Mischinfektionserreger im engeren Sinne, handelt.

Einteilung der Misch- und Sekundärinfektionen.

Babès und *Cornil* haben ein Schema aufgestellt, nach dem sich die misch- und sekundär infizierenden Bakterien gruppieren lassen:

a) Assoziation zweier einander nahestehender pathogener Bakterienarten, z. B. Streptokokken und Staphylokokken,

b) Assoziation biologisch und morphologisch fern voneinander stehender Infektionserreger, vor allem der Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken mit den verschiedensten anderen Bakterien (Diphtherie-, Tetanus-, Tuberkel-, Typhusbazillen),

c) Vergesellschaftung von Bakterien mit Protozoen (Amöben, Trypanosomen) oder Schimmelpilzen,

d) Assoziation von verschiedenen Protozoen, z. B. Tertiana- mit Quartanaparasiten,

e) Assoziation von pathogenen Bakterien mit Saprophyten, die erst infolge der Wirkung des primären Infektionserregers pathogene Eigenschaften annehmen können.

Wassermann unterscheidet 4 Möglichkeiten bezüglich der Verbreitung der verschiedenen, die Bakterienassoziation zusammensetzenden Bakterienarten im Organismus: 1. die verschiedenen Bakterienarten bleiben lokalisiert (z. B. Diphtheriebazillen und Streptokokken in den Mandeln); 2. die primären und sekundären Spezies verbreiten sich beide im Organismus, z. B. Pestbazillen und Streptokokken; 3. die primäre Art bleibt lokalisiert, während die sekundär eingedrungenen Keime eine fortschreitende Verbreitung zeigen, z. B. sehr häufig bei Tuberkulose oder Diphtherie mit nachfolgender Sepsis; endlich 4. die primäre Bakterienart verbreitet sich unter dem Einflusse der sekundär infizierenden, die an der Eintrittspforte lokalisiert bleibt, z. B. Streptokokken in den Pockenpusteln.

Die Zahl der Bakterienassoziationen ist außerordentlich groß. Es können sich nicht nur 2, sondern unter Umständen auch 3 und noch mehr Arten von Mikroorganismen im Körper des infizierten Individuums lokal oder allgemein verbreiten und so die kompliziertesten Krankheitsbilder hervorrufen. Allerdings zeigt die praktische Erfahrung, daß gewisse Bakterienassoziationen besonders häufig sind und immer wiederkehren. Es ist dies die Vereinigung von pathogenen Streptokokken oder Staphylokokken mit den verschiedensten Mikroorganismen. Der bio-

logische Prozeß verläuft in diesen Fällen meist so, daß entweder Streptokokken oder Staphylokokken, in selteneren Fällen auch beide zusammen das Krankheitsbild komplizieren und, wie wir uns ausdrücken, zu einem septischen gestalten. Denn gerade in diesen Fällen entfalten die genannten Kokken, die Wundinfektionserreger κατ' ἐξοχήν, so außerordentlich leicht ihre Fähigkeit, im Blute sich zu halten, sich durch das Blut transportieren zu lassen und sogar sich in ihm zu vermehren. Es besteht eine weitgehende Analogie zwischen den Prozessen, bei denen wir die Streptokokken und Staphylokokken als primäre oder alleinige Erreger hauptsächlich kennen, den Wundinfektionen, und den Sekundär- oder Mischinfektionen. Die lokale Schädigung der Eingangspforte, die bei der Wunde durch das Trauma geschaffen ist, wird bei der Mischinfektion durch die lokale Ansiedlung der primären Infektionserreger gesetzt. So finden wir bei Tuberkulose (Lungen), Diphtherie (Mandeln), Typhus (Darmgeschwüre), Scharlach (Mandeln), Masern (Lungen), Pocken (Pusteln), Gelenkrheumatismus (Mandeln), Tetanus (Splitterinfektion) die Streptokokken und auch Staphylokokken in den primären Krankheitsherden. Fälschlicherweise sind mehrfach die mischinfizierenden Streptokokken wegen ihres beinahe konstanten Vorkommens, z. B. bei Gelenkrheumatismus und Scharlach, als die Erreger dieser Krankheiten proklamiert worden.

Literatur.

R. Koch, Ätiologie der Tuberkulose. Mitt. aus d. kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 2.

Cornet, Tuberkulose. *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 2. Aufl., 1906.

Schröder & Mennes, Über die Mischinfektion bei der chronischen Lungentuberkulose. Bonn 1898.

Fehleisen, Ätiologie des Erysipels. Berlin 1885.

Koch & Petruschky, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 23.

Bouchard, Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes. Paris 1890.

Spengler, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18, und Zentralbl. f. Bakt., Bd. 30 (1901).

Spengler, Zur Diagnose der Sekundärinfektion bei Tuberkulose usw. Davos 1900.

Wassermann, Charité-Ann., Bd. 19.

Wassermann, Misch- und Sekundärinfektion. Handbuch der pathogenen Mikroorgan., Bd. 1 (1903).

Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1896.

Emmerich & Loew, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 31.

Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893.

7. VORLESUNG.

Immunität und Schutzimpfung.

Begriff der Immunität.

Unter Immunität eines Individuums verstehen wir dessen Unempfänglichkeit gegenüber einer Infektion, an der, ein sicherer Infektionsmodus vorausgesetzt, unter den gleichen Bedingungen andere Individuen derselben Art und Rasse erkranken. So lange wir die Ursachen der ansteckenden Krankheiten nicht kannten, war es nur in beschränktem Grade möglich, die Frage, worauf die Unempfänglichkeit gegenüber Infektionskrankheiten beruht, wie sie sich künstlich herabsetzen oder steigern läßt, experimentell zu untersuchen. Allerdings stammt eines der besten Immunisierungsverfahren, das wir besitzen, die Schutzpockenimpfung, aus einer Zeit, in der über die Ursachen der ansteckenden Krankheiten so gut wie nichts Tatsächliches erforscht war. Die Schutzpockenimpfung hat sich in der von *Jenner* angegebenen Form bewährt, trotzdem wir auch heute den Erreger der Pocken noch nicht kennen. Aber die zahlreichen Untersuchungen und Arbeiten, die auf den fundamentalen Entdeckungen von *Edward Jenner* und später von *Louis Pasteur* und *Robert Koch* fußten und mit den Kulturen der Krankheitserreger an Tieren und Menschen angestellt wurden, haben eine so gewaltige Menge von biologischen Tatsachen ans Licht gefördert, daß man heute von der Immunitätslehre als einer besonderen Wissenschaft sprechen kann. Der umfangreiche Stoff ist in verschiedenen Werken zusammenfassend niedergelegt, so u. a. in *Metschnikoffs* „l'Immunité des maladies infectieuses", in *Dieudonnés* kurzgefaßtem Leitfaden: „Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie" und in zahlreichen Monographien, wie sie im 4. Band des Handbuches der pathogenen Mikroorganismen von den hervorragendsten Immunitätsforschern gesammelt sind. Das zielbewußte Studium der Immunität hat zur Auffindung vieler, auch praktisch erprobter Immunisierungsverfahren geführt.

Natürliche Immunität.

Wir unterscheiden eine natürliche oder angeborene Immunität von der erworbenen Unempfänglichkeit. Die natürliche Immunität eines Individuums ist allerdings nicht in allen Fällen eine vollkommene. Durch natürliche oder künstliche Schädigungen des Organismus kann sie verloren gehen. Krankheiten, die einzelne Organe oder den ganzen Körper schwächen, können es beispielsweise mit sich bringen, daß von ihr befallene Tiere einer Rasse, deren gesunde Individuen eine konstante

Immunität gegen die natürliche Infektion mit bestimmten Mikroorganismen besitzen, doch erkranken. Durch Hungernlassen, Erzeugung eines künstlichen Diabetes (Phloridzindiabetes), durch Übermüdung (Tretmühle), durch übermäßige Abkühlung (Entfernung der Haare bei stark behaarten Tieren) läßt sich die natürliche Immunität mancher Tiere gegen bestimmte Infektionserreger experimentell aufheben, z. B. diejenige der weißen Raten gegen Milzbrand. Auch gelingt es bei den meisten Krankheiten, von Natur aus unempfängliche Tierrassen künstlich durch Einverleibung sehr großer Mengen der Infektionserreger tödlich zu infizieren. Die Widerstandskräfte des Körpers sind eben, wie die Leistungen und Funktionen der einzelnen Organe und des Gesamtorganismus überhaupt, beschränkt. Ferner zeigt die Erfahrung in der menschlichen Pathologie ebenso wie das Tierexperiment, daß chronische Krankheiten und chronische Vergiftungen die Resistenz herabmindern. Alkoholismus, Stoffwechselstörungen, Unterernährung wirken in diesem Sinne schädigend auf die Abwehrkräfte des Organismus. Neben allgemein wirkenden gibt es örtliche Ursachen der Resistenzverminderung. Es seien hier vor allem die Bedeutung des Trauma und die lokale Abkühlung (Erkältung und Zugluft) für Entzündung (Osteomyelitis, Erysipel, Pneumonie, Schleimhautinfektionen) erwähnt. Auch die Resistenzerhöhung kann eine allgemeine oder örtliche sein. Namentlich die Untersuchungen von *Issaeff, Hahn, Kitasato* und *Wassermann* haben experimentelle Beweise hierfür erbracht.

Resistenz und Disposition.

Für natürliche Immunität wird vielfach auch der Ausdruck „natürliche Resistenz" gebraucht. Wenn man von „Resistenz" eines Individuums gegenüber einer Infektionskrankheit spricht, so kommt in dieser Bezeichnung noch mehr als bei dem Worte „natürliche Immunität" zum Ausdruck, daß es sich um einen wechselnden Begriff handelt, denn es ist allgemein bekannt, daß die Resistenz eines Individuums gegenüber der gleichen Infektion zeitlich ungleich ist. Ein und derselbe Mensch besitzt auch für verschiedene Krankheiten eine verschiedene Empfänglichkeit, und umgekehrt zeigen bei der Infektion mit einem und demselben Infektionserreger verschiedene Menschen eine außerordentlich verschiedene Resistenz. Die individuell verschiedenen anatomischen und biologischen Faktoren, die in ihrer Gesamtheit die Empfänglichkeit bedingen, fassen wir unter dem Begriff der persönlichen „Disposition" zusammen.

Die Injektion der verschiedenartigsten Substanzen vermag die Resistenz zu erhöhen. Nicht nur Arzneimittel, z. B. Chinin und Arsen, wirken in diesem Sinne, sondern auch die verschiedenen Körper aus der Eiweißgruppe (pflanzliche, tierische und bakterielle). Die gleichen Stoffe haben auch eine örtliche resistenzerhöhende Wirkung, die hauptsächlich auf vermehrter Leukozytose, Hyperämie und Vermehrung der noch zu besprechenden Alexine beruht. Die Steigerung oder Verminderung der Resistenz gegenüber Infektionen ist keinesfalls spezifisch, sondern kennzeichnet sich im allgemeinen dadurch, daß der Organismus allen oder jedenfalls einer Anzahl von spezifischen Infektionserregern gegenüber in geringerem oder höherem Grade empfänglich geworden ist.

Die natürliche Immunität ist vielfach nur eine scheinbare. Es besteht in diesen Fällen keine eigentliche Unempfänglichkeit der Gewebe gegenüber einem Infektionserreger, sondern die äußeren Schutzvorrich-

tungen des Körpers sind derartig wirksam, daß die pathogenen Keime überhaupt nicht eindringen können. Das gleiche gilt übrigens auch für die erworbene Immunität. Ein Mensch kann z. B. eine außerordentlich geringe Resistenz seines Darmepithels gegen Choleraerreger besitzen und wird nur deshalb nicht von dieser Krankheit befallen, weil sein Magensaft dauernd so große Mengen von Säuren enthält, daß die Cholerabakterien den Magen nicht in lebendem Zustande passieren können. Krankheitskeime, die von der Lunge eindringen, werden z. B. infolge sehr guter Schutzvorrichtungen in der Nase zurückgehalten, wo sie keine infektiösen Eigenschaften entfalten können. Auch der lokale Zustand vieler Schleimhäute, ihre lokale Immunität verhindert vielfach eine allgemeine Infektion und täuscht so eine Immunität des Individuums da vor, wo es sich doch nur um lokale Resistenz einzelner Körpergewebe handelt.

Aber die Hauptrolle bei der natürlichen Immunität spielen doch die inneren Schutzvorrichtungen des Körpers. Darüber sind sich alle Forscher einig. Eine Verschiedenheit der Auffassung tritt nur da zutage, wo es sich darum handelt, den Mechanismus dieser inneren Schutzvorrichtungen näher zu erforschen und zu erklären. Es stehen sich hier zwei Lager gegenüber, deren eines an die zellularpathologischen Lehren sich angeschlossen hat, während im anderen sich Autoren befinden, die, mehr von den Überlegungen der Humoralpathologen ausgehend, ihre Forschungen ausgeführt haben. Dementsprechend werden die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus in zwei große Gruppen, die humoralen und die zellularen, eingeteilt. Diese Einteilung darf heute aber ebensowenig als eine strenge Gegenüberstellung gelten, wie die Scheidung der Humoralpathologen und Zellularpathologen in zwei feindliche Lager aufrecht erhalten werden kann. Die Vertreter beider Richtungen können nach den Forschungen der neueren Zeit einander die Hand reichen, wie humorale und zelluläre Prozesse im Organismus mit- und nebeneinander wirken. Ein Gegensatz zwischen humoralen und zellularen Prozessen ist auch deshalb bedeutungslos, weil in letzter Instanz einerseits die humoralen Stoffe Produkte der Zelltätigkeit sind und andrerseits die Zellen vermittelst der humoralen Stoffe ihre Wirkungen entfalten.

Bedeutung der Phagozytose.

Metschnikoff hatte seine wichtigen Beobachtungen, daß Bakterien und Sproßpilze von Zellen, namentlich von Leukozyten und Lymphozyten aufgenommen und verdaut werden können, in geistreicher und umfassender Weise an den verschiedensten Tierarten und bei den verschiedensten Krankheiten weiter studiert und sah, daß vollvirulente Keime von solchen Freßzellen vernichtet werden können. Die große Rolle, welche die Phagozyten bei der natürlichen Immunität spielen sollen, begründete *Metschnikoff* vor allem durch die Beobachtung, daß pathogene Bakterien sich in einem natürlich immunen Tier, z. B. Milzbrandbakterien im Frosch, vermehren können, sobald man durch sinnreich erdachte Methoden verhindert, daß die Leukozyten die eingebrachten Bakterien angreifen. Nach *Metschnikoff* gibt es mobile und fixe Phagozyten. Zu den mobilen gehören die Leukozyten, Lymphozyten und andere im Blute vorkommende Zellen, z. B. die Myelozyten aus dem Knochenmark, während als fixe Phagozyten gewisse Bindegewebs- und Endothelzellen bezeichnet werden. Der Schwerpunkt wird von *Metschnikoff* auf die mobilen Ele-

mente gelegt. Nach der Größe werden die Phagozyten unterschieden in Makrophagen und Mikrophagen. Zu den letzteren gehören die mono- und polynukleären Leukozyten des Blutes und die Wanderzellen des Bindegewebes, während die fixen, mit einem großen, schwer färbbaren Kern versehenen Bindegewebszellen, ferner die einkernigen Pulpazellen der Milz und des Knochenmarkes sowie größere Gefäßendothelien, besonders die *Kupfer*schen Sternzellen der Leber, zu den Makrophagen zu zählen sind. Nach allem, was wir über das Zugrundegehen von Bakterien und geformten Bestandteilen innerhalb des Tierkörpers wissen, muß aber die Vernichtung der Bakterien auch innerhalb der Freßzellen in letzter Instanz durch gelöste Stoffe, also durch Fermente stattfinden.

Alexine. In dieser Tatsache ist gewissermaßen der Übergang zu der Lehre *Buchners* zu suchen, der die Behauptung aufgestellt hat, daß es in erster Linie die zellfreien Körpersäfte sind, die bei der natürlichen Immunität die Abwehrrolle gegenüber den Infektionserregern übernehmen. Die hier in Betracht kommenden Stoffe werden von *Buchner* als Alexine bezeichnet. Der Ausgangspunkt von *Buchners* Untersuchungen war die Erfahrung, daß das Blutserum vieler Tiere und auch des Menschen die Fähigkeit hat, Bakterien im Reagenzglase abzutöten. *Nuttall* wies die Alexine in exakter Weise derart nach, daß er kleine Mengen Blutserum in einem Reagenzglase mit Bakterien beschickte, von Zeit zu Zeit gleich große Mengen der Mischung mit einem Platinlöffelchen entnahm und diese auf die Zahl der in Gelatineplatten entwicklungsfähigen Keime prüfte. Diese von *Fodor* und *Nuttall* sowie von *Buchner* und später von *Martin Hahn* näher studierte Tatsache wurde vielfach mit dem gleichen Resultate nachgeprüft. *Buchner* betrachtet als Träger dieser Kraft des Serums die Alexine und stellte fest, daß es sich hier um außerordentlich labile Körper handelt, die durch Erwärmen auf 56 bis 60° C zerstört werden und ihre bakterizide Fähigkeit im vollen Umfange nur bei Körpertemperatur und bei schwach alkalischer Reaktion des Mediums sowie in Gegenwart von Salzen ausüben. Es wurde von *Buchner* auch festgestellt, daß im lebenden Körper von Tieren, die gegen eine Infektionskrankheit immun sind, Infektionserreger im Unterhautzellgewebe oder in den zellfreien Flüssigkeiten der Körperhöhlen, ohne daß Leukozyten zur Stelle sind oder ihre Wirksamkeit entfalten, zugrunde gehen. Auf Grund dieser und ähnlicher Tatsachen ist kaum daran zu zweifeln, daß Beziehungen zwischen dem Alexingehalt des Blutes und einer Erkrankungsmöglichkeit existieren. Aber diese Beziehungen sind nicht so gesetzmäßig, daß man aus der Wirksamkeit des Blutes oder Serums eines Tieres in vitro Schlüsse ziehen kann auf die Immunität des Individuums, von dem das Serum oder Blut stammt. Durch den Nachweis gewisser Eigenschaften des Blutes (Alexine) oder bestimmter Zellen allein läßt sich die natürliche Immunität ebensowenig erklären wie allein durch die Phagozytenlehre. Es handelt sich hier vielmehr um außerordentlich komplexe Vorgänge, die wir bis jetzt nur teilweise kennen.

Die Alexine des Serums wirken nicht auf alle Bakterien in gleicher Weise. Ein Serum, das gegenüber einer Bakterienart gar keine bakterizide Wirkung entfaltet, sondern dieser sogar als Nährboden dient, wirkt gegenüber einer zweiten schwach bakterizid, gegenüber

einer dritten stark. Serum von weißen Ratten tötet z. B. Milzbrandbazillen in kurzer Zeit ab, während es für Pneumokokken und andere Bakterien gar nicht bakterizid wirkt, ja sogar einen ausgezeichneten Nährboden bildet. Ähnlich verhalten sich z. B. Hundeserum gegenüber Typhusbazillen, die abgetötet werden und Staphylokokken, die sich in dem Serum vermehren. Die bakteriziden Substanzen des normalen Serums wirken ferner auf die Bakterien nicht nach Art eines Antiseptikums ein, sie werden vielmehr bei der Vernichtung der Mikroorganismen rasch erschöpft und in den Mikroben, in die sie gelangen, zerstört. Eine bestimmte Menge von Serum ist imstande nur eine ganz bestimmte Zahl von Mikroorganismen abzutöten; wenn mehr Keime vorhanden sind, gelangen die Keime der gleichen Art ungehindert zur Vermehrung. Beschickt man eine Reihe von Reagenzröhrchen mit gleichen Mengen eines Serums und abgestuften Quantitäten der Bakterien, so werden in denjenigen Röhrchen, die nur wenige Keime enthalten, diese schon nach wenigen Minuten vernichtet sein und die Flüssigkeit bleibt nun steril. In den mit vielen Millionen Bakterien beschickten dagegen wird von vornherein eine Vermehrung der Keime eintreten, weil die bakteriziden Stoffe des Serums sofort durch die Bakterien selbst aufgebraucht werden. Wiederholt man bei dem ersten Röhrchen die Einsaat der Keime mehrmals, so erfolgt auch hier nach Aufbrauch der bakteriziden Kräfte eine rasche Vermehrung der Bakterien. Die bakterizide Wirksamkeit des Blutserums ist also durch quantitative Beziehungen zu den eingesäten Mikroben begrenzt, was bei chemischen Desinfektionsmitteln, z. B. Sublimat etc., nicht der Fall ist.

Die Alexine sind noch nicht rein darzustellen und in ihrer chemischen Zusammensetzung noch durchaus unerforscht; sie sind jedenfalls Eiweißkörper oder stehen ihnen nahe. Gegen Kälte sind sie sehr widerstandsfähig, werden aber durch Erwärmung auf 55—60° C ihrer bakteriziden Kraft beraubt. Alexinhaltiges Serum, einige Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt, verliert seine bakterizide Kraft. Die Alexine gehen offenbar durch Dissoziation in flüssigem Zustande zugrunde.

Gegen die *Buchner*sche Lehre sind mehrere wichtige Einwände erhoben, die hier kurz besprochen werden sollen. Der Haupteinwand bestand in dem Hinweis, daß bakterizide Eigenschaften dem intravaskulären Blute im lebenden Körper mangelten und wahrscheinlich bei der Blutgerinnung durch Freiwerden von gewissen fermentähnlichen Stoffen gebildet würden. Die experimentelle Forschung hat nun die Beweise für das Vorhandensein der bakteriziden Wirkungen des Blutserums im Tierkörper geliefert. Namentlich *Wyssokowitsch*, *de Giaxa* und *Guarnieri* sowie *Buchner* und *Stern* haben die gleiche Abtötung von intravenös oder intraarteriell eingespritzten Bakterien innerhalb der Gefäße nachgewiesen, wie sie im Reagenzglase festgestellt war. Auch das rasche Erlöschen der Alexinwirkung bei dem im Reagenzglase aufbewahrten Blute spricht dafür, daß es sich bei den Alexinen um Stoffe handelt, die im Tierkörper stets kreisen. Ebensowenig hat sich der zweite gegen die Lehre erhobene Einwand als stichhaltig erwiesen. Von seiten des Botanikers *Fischer*, dem sich *Baumgarten* anschloß, wurde die bakterizide Wirkung des Blutserums auf osmotische Wirkungen zurückgeführt. *Buchner* und später *v. Lingelsheim* konnten aber zeigen, daß

osmotische Störungen für die bakterizide Wirkung der Sera ohne Bedeutung sind.

Einer der schwerwiegendsten Einwände gegen die Bedeutung der Alexine als maßgebenden Faktor bei der natürlichen Immunität wurde von *Lubarsch* erhoben. Dieser Autor wies darauf hin, daß die gleiche Menge virulenter Milzbrandbakterien, die von einigen Tropfen extravaskulären Kaninchenserums in kurzer Zeit mit Sicherheit vernichtet wird, Kaninchen zu infizieren und zu töten imstande ist. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten des Kaninchenserums hat *Buchner* durch die bekannten Reagenzglasversuche mit Wattebäuschchen aufgeklärt. Bringt man nämlich die Milzbrandbazillen mit einem entfetteten Wattebäuschchen in das Kaninchenserum, so vermag das Serum trotz langer Einwirkung die im Innern der Watte enthaltenen Bazillen nicht abzutöten. *Buchner* schließt aus diesem Versuch, daß auch im Tier- und Menschenkörper sich die Bazillen vielfach in den engen Hohlräumen des Gewebes der Wirkung der Alexine entziehen können, wie sie es in den Hohlräumen der Baumwollfaser tun.

Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen, daß es nicht angängig ist, mit den Alexinen allein die Probleme der natürlichen Immunität erklären zu wollen. Die Verhältnisse liegen wahrscheinlich komplizierter, als man ohne weiteres vermutet. So wissen wir, daß der Gehalt des Blutes an Alexinen bei verschiedenen Individuen derselben Rasse und ferner zeitlich bei demselben Individuum Schwankungen unterworfen ist. Infektionen sind imstande den Alexingehalt des Blutes zu verändern. So wiesen *Denys* und *Kaisin* nach, daß unter dem Einfluß einer Infektion das unter normalen Verhältnissen den Erregern gegenüber wenig wirksame Blut stark bakterizide Eigenschaften erhält.

Beziehungen zwischen Alexinen und Phagozyten.

Die meisten Autoren nehmen gegenüber den Lehren *Buchners* und *Metschnikoffs* heute eine vermittelnde Stellung ein. Man sagt, daß die verdauende Tätigkeit des Serums und der Phagozyten höchstwahrscheinlich auf den gleichen oder ähnlichen Stoffen beruhe. Durch Erwärmung auf 55° C verlieren leukozytenreiche Exsudate in ganz gleicher Weise wie das alexinhaltige Blutserum die bakteriziden Fähigkeiten. Es wäre aber verkehrt, hier die Abtötung der Leukozyten für die Vernichtung der bakteriziden Fähigkeiten als das wesentliche hinzustellen. Denn die Abtötung der Leukozyten durch Gefrieren ändert weder an der bakteriziden Kraft des Serums, noch an derjenigen des Exsudates etwas, weil durch Gefrieren die Alexine, die bei 55° C innerhalb 1 Stunde vernichtet werden, nicht zerstört werden. Wie alle wichtigen Lebensäußerungen des Organismus überhaupt an zelluläre Vorgänge geknüpft sind und wie alle Krankheitsvorgänge in letzter Instanz zellularpathologischen Gesetzen gehorchen, so ist auch die Abwehr von Schädlichkeiten höchstwahrscheinlich stets an den Zustand und die Funktionen der Zellen geknüpft. Denn alle Fermente, auch die Alexine, entstammen in letzter Linie den Zellen. Es ist nun von keiner sehr großen Bedeutung und hat auch keine prinzipielle Tragweite, daß man auf die intrazelluläre oder extrazelluläre Vernichtung der Bakterien so großen Wert legt. Nach *Metschnikoff* wird in den Phagozyten auf den von den aufgenommenen Bakterien ausgehenden Reiz hin eine fermentartige Substanz, die Mikrozytase, gebildet. Zu diesem Ferment tritt, wie *Metschnikoff* annimmt, noch ein zweites thermostabileres Ferment, wenn

es sich um die spezifische erworbene Immunität handelt. Dieses zweite, nur gegen eine bestimmte Bakterienart gerichtete Ferment wird auf die Bakterien fixiert, ohne daß diese hierdurch abgetötet oder geschädigt werden. Es wird deshalb von *Metschnikoff* als „Fixator“ bezeichnet und ist wahrscheinlich identisch mit der „substance sensibilatrice“ *Bordets* und den Ambozeptoren *Ehrlichs* oder den Bakteriotropinen. Wenn auch manche Autoren die Rolle der Leukozyten für die natürliche und spezifische Immunität gänzlich leugnen und andere sagen, daß die Alexine keine reinen Sekretionsprodukte, sondern nur Absterbeprodukte der Leukozyten wären, so ist es doch bei dem heutigen Stande unseres Wissens angebracht, nicht in Extreme zu verfallen. *Buchner* hat sich selbst am besten mit den Tatsachen abgefunden, indem er eine zwischen der rein humoralen und der phagozytären Lehre vermittelnde Theorie entwickelte. Danach spielen die Leukozyten bei der Abwehr der Infektionen eine Rolle, indem sie die eingedrungenen Keime, soweit sie das vermögen, fressen. Die Alexine andrerseits werden auf den Reiz der Infektionserreger von den Körperzellen sezerniert, wobei auch wieder die beweglichen Leukozyten eine Rolle spielen, und sind auch namentlich bei der Vernichtung virulenter Infektionskeime beteiligt. Sie schwächen die letzteren und machen sie zur Aufnahme durch die Phagozyten geeignet.

Wenn hiernach den Leukozyten auch nicht die dominante Rolle zufällt, die *Metschnikoff* ihnen in der Immunitätslehre zuweisen möchte, so ist ihre Bedeutung doch keineswegs zu unterschätzen. Auch bei der Wirkung von künstlichem Immunserum dürfte ihnen eine beträchtliche Rolle neben den spezifischen Stoffen — und wäre es auch nur bei der Wegschaffung der schon geschädigten oder durch das Serum abgetöteten Bakterien — zufallen. Gerade hierdurch kann aber zugleich der Körper vor den Giftstoffen der zugrunde gehenden Bakterien durch die Phagozytose geschützt werden.

Für die große Bedeutung der Phagozytose bei der natürlichen Immunität sind auf Grund neuerer Untersuchungen *Gruber, Futaki* und *Pettersson* eingetreten, wenn sie auch diesem Vorgang nicht die alleinige Ursache der natürlichen Immunität beimessen. Die Leukozyten der von Natur milzbrandimmunen Tiere, z. B. der Hühner und Hunde, vermögen die virulentesten Milzbrandbazillen innerhalb kurzer Zeit in vitro zu verdauen, während die Leukozyten milzbrandempfänglicher Tiere die Bakterien erst nach längerer Zeit mittelst ihrer bakteriziden Fermente vernichten (Kontakttötung). Diesem Verhalten der Leukozyten entspricht auch dasjenige der zellfreien Lymphe, deren Alexine größtenteils aus den Leukozyten stammen. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die zellfreien Blut- und Lymphflüssigkeiten der natürlich immunen Tiere Leukostimulantien enthalten, die im Blut der empfänglichen Tiere fehlen.

Natürliche Gift-immunität.

Wenn schon die Erklärung der Vorgänge bei der Abwehr lebender Infektionserreger recht schwierig ist, so trifft das noch mehr zu bei der natürlichen Immunität gegen Gifte. Die Phagozyten spielen hier keine Rolle und auch von der Annahme etwaiger im Blute oder in den Körperflüssigkeiten vorhandener Gegengifte, die das Analogon der Alexine bilden würden, kann keine Rede sein. Denn es zeigt sich, daß Gift, welches den von Natur giftunempfänglichen Tieren einverleibt wird, oft

außerordentlich lange im Blute kreist oder in den Körpersäften nachweisbar ist, ohne daß es durch ein Antitoxin neutralisiert wird. Wir wissen, daß Schildkröten und Hühner gegen Tetanusgift immun sind, und daß Schweine große Mengen von Schlangengift vertragen können. Auch ist es bekannt, daß Ratten dem Diphtheriegift gegenüber eine große Unempfänglichkeit aufweisen. Aber bei diesen Tieren lassen sich weder durch einen Reagenzglasversuch Antitoxine im Blute nachweisen, noch gelingt es, im Tierkörper eine Neutralisierung der Gifte festzustellen. Am befriedigendsten ist noch die mit Hilfe der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie mögliche Erklärung, daß in den Zellen der immunen Tiere eine das Gift bindende Atomgruppe fehlt, welche bei den empfänglichen Tieren die Bedingung für den Eintritt der Giftwirkung ist.

Erworbene Immunität:

Die erworbene Immunität kann eine aktive oder passive sein. Beide treffenden Namen stammen von *Ehrlich*.

a) aktive,

Die aktive Immunität wird von einem Individuum durch eine Arbeitsleistung erworben. Der Organismus, der aktiv immunisiert wird, macht eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und diese letztere wird ausgelöst durch Reize, die von den einverleibten Krankheitserregern oder ihren Giften, sobald diese zur Resorption gelangen, ausgehen. Der Tierkörper muß sich die Stoffe, mittelst deren er sich vor den Bakterien schützen kann, erst selbst bilden, und zwar unter der Einwirkung der Krankheitserreger, mögen diese nun in vollvirulentem, abgeschwächtem oder abgetötetem Zustande ihm einverleibt sein. Durch diese Zelltätigkeit, die im Sinne der Physiologie und Mechanik eine Arbeitsleistung darstellt, wird eine Zustandsänderung oder Umstimmung gewisser Zellen des Körpers herbeigeführt. Die Versuche über die Bildung der Antikörper bei Cholera sowie Bindungsversuche bei Tetanus sprechen dafür, daß bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verschiedene Zellgruppen des Organismus vorwiegend für die Erzeugung der Immunkörper und Bindung der Gifte in Tätigkeit treten. Die entstehenden Antikörper sind spezifisch, d. h. nur gegen die Bakterienart wirksam, mit deren Hilfe sie dargestellt sind, und treten meist erst am 5.—10. Tage nach der Einverleibung des immunisierenden Agens auf. Sie verschwinden aber nach einiger Zeit wieder, während die Immunität, d. h. die Zustandsänderung des Körpers bleibt.

In neuerer Zeit ist für dieses veränderte Verhalten des immunisierten Körpers gegenüber den zugehörigen spezifischen Antigenen das Wort „Allergie" vorgeschlagen worden. Die Allergie braucht keineswegs immer mit einer Erhöhung der Widerstandsfähigkeit, d. h. mit einer echten Immunität einherzugehen, sondern wird häufig zunächst mit einem Stadium der Überempfindlichkeit, das man als „Anaphylaxie" bezeichnet, eingeleitet. Die Zustandsänderung findet ihren Ausdruck in der Fähigkeit des Körpers, auf einen kleinen Reiz, den die spezifischen Infektionserreger liefern, sofort und an jeder Körperstelle die Antikörper zu bilden. Es handelt sich also um einen Zustand veränderter Reizbarkeit und beschleunigter Reaktionsfähigkeit. Ohne diese Begriffe kommen wir bei der Erklärung des Zustandekommens von Immunität nicht aus. Denn wenn man rein chemische Bindungs- und Affinitätsgesetze als maßgebend betrachten wollte, so ist das Mißverhältnis zwischen Arbeit und Gegenleistung viel zu groß. Schon vor Jahren hat *v. Behring* darauf hingewiesen, daß

aktiv gegen Tetanus hochimmunisierte Pferde eine histogene „Überempfindlichkeit“ gegen das Tetanusgift besitzen können.

b) passive.

Eine passive Immunität erhalten wir durch eine Immunisierung, bei welcher der zu immunisierende Organismus sich nicht aktiv an der Neubildung von spezifischen Schutzstoffen, Antikörpern oder Immunstoffen beteiligt. Die Übertragung der Schutzstoffe auf die frischen Tiere erfolgt hier im wesentlichen durch das Serum aktiv immunisierter Tiere, in dem sie enthalten sind. Der Organismus leistet außer der Resorption der fertigen Schutzstoffe verhältnismäßig wenig Arbeit, um in den Zustand der Immunität zu gelangen. Die passive Immunität dauert nur so lange an, als die einverleibten Schutzstoffe im Organismus des Tieres vorhanden sind. Sobald das fremde Serum und mit ihm die spezifischen Körper wieder ausgeschieden sind, was nach einigen Wochen oder höchstens Monaten der Fall ist, erlischt auch die Immunität.

Eine passive Immunität läßt sich nicht mit dem Blutserum der natürlich immunen Tieren, deren Immunität nicht künstlich gesteigert ist, übertragen. Hierin besteht ein grundlegender Unterschied zwischen den Stoffen, welche die natürliche Immunität, und denjenigen, welche die künstliche bedingen.

Erworbene Resistenz.

Von der erworbenen Immunität scharf zu trennen ist die erworbene Resistenz. Die erworbene Resistenz kann eine allgemeine oder lokale sein und ist stets nur von kurzer Dauer im Gegensatze zur echten Immunität. Lokale Resistenz kann z. B. durch Stauungshyperämie erzeugt werden, allgemeine Restistenz durch die Einverleibung von tonischen Mitteln, die auf die blut- und leukozytenbildenden Organe wirken, z. B. Salzlösungen, Fleischextrakt usw. Bei der Resistenz fehlt das Spezifische, d. h. die Wirkung gegenüber nur einem bestimmten Infektionserreger, was sich auch in dem Fehlen spezifischer Veränderungen im Blut der zeitweilig resistent gemachten Individuen zeigt.

Zustandekommen der erworbenen Immunität.

Die aktive erworbene Immunität ist ein spezifischer Vorgang. Sie kann entweder durch spontane natürliche Erkrankung oder durch künstliche Infektion erworben werden. Es ist besonders wichtig, daß eine langdauernde Immunität nicht nur nach schweren, sondern häufig auch nach den leichten, kaum merkbaren Erkrankungen zurückbleibt. Bei den einzelnen Infektionskrankheiten ist die Dauer der erzielten Immunität verschieden. Manche Erkrankungen, z. B. Scharlach und Pocken, hinterlassen Immunität für Lebenszeit, andere, z. B. Streptokokkenerkrankungen, meist nur für kurze Zeit. Es spielen hierbei nicht nur Rassen- und individuelle Unterschiede der Impflinge eine Rolle, sondern auch die Virulenz und Immunisierungskraft des Infektionsstoffes, die bei einer und derselben Bakterienart wechseln kann.

Außer durch das Überstehen von Infektionskrankheiten, wobei es sich um einen natürlichen oder spontanen Vorgang handelt, kann auch durch die künstliche spezifische Immunisierung oder Schutzimpfung Immunität erzielt werden. Man kann Immunität gegen die lebenden Infektionsstoffe selbst erzeugen oder gegen die Toxine der Mikroorganismen. Je nachdem lösliche Gifte von Bakterien (Toxine) oder die Infektionserreger selbst bzw. deren Leibessubstanzen (Endotoxine) einverleibt werden, erhält man eine antitoxische oder antiinfektiöse Immunität.

Die Giftimmunität soll hier nicht besprochen werden. Abgesehen davon, daß sie im Zusammenhange mit der passiven Immunisierung,

im besonderen der Gewinnung der Antitoxine im folgenden Kapitel dargestellt wird, sind die löslichen sezernierten Gifte zur aktiven Immunisierung des Menschen nicht zu verwenden. Denn um höhere, für die Praxis allein brauchbare Grade von Giftimmunität zu erzielen, würden auch größere Mengen von Gift einverleibt werden müssen. Hiermit ist aber stets eine gewisse Gefahr für das zu immunisierende Individuum verbunden. Für die Erzeugung einer Giftimmunität beim Menschen kommt allein die passive Immunisierung in Frage, d. h. die Zuführung der Antitoxine, die beim Tiere durch Vorbehandlung mit Toxinen in steigenden Dosen, d. h. also durch aktive Immunisierung, gewonnen sind.

Die verschiedenen Methoden, die für die Immunisierung vorgeschlagen sind, lassen sich am besten in folgendes Schema einreihen:

I. Aktive Immunisierung mit Infektionserregern allein:
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern,
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern,
   3. mit abgetöteten Infektionserregern, die in ihrer Form erhalten, mechanisch zerkleinert oder chemisch in Lösung gebracht sein können.

II. Aktive Immunisierung, kombiniert mit passiver Immunisierung:
   1. mit lebenden vollvirulenten Infektionserregern
   2. mit lebenden abgeschwächten Infektionserregern
   3. mit abgetöteten Infektionserregern

   (1.–3.) + Immunserum.

Immunisierungsmethoden.

Die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung sind in bezug auf die Schutzkraft, die sie verleihen, keineswegs gleichwertig. Je nachdem die aktive Immunisierung allein oder die aktive kombiniert mit der passiven angewandt wird, wird die Immunität, vom Augenblick der Einverleibung des Immunisierungsmittels ab gerechnet, in verschiedener Zeit erreicht. Bei der mit der passiven kombinierten aktiven Immunisierung tritt die Immunität infolge der Schutzstoffe, die fertig gebildet mit dem Immunserum einverleibt werden, sofort auf. Wird aber die aktive Immunisierung allein, ohne Benutzung der Schutzstoffe des Serums, angewandt, so wird das zu immunisierende Individuum erst nach Verlauf einiger Tage (meistens zwischen dem 5. und 15. Tage) für die Infektion unempfänglich. Die Reaktion des Organismus beginnt naturgemäß, sobald die Immunisierungsstoffe resorbiert werden, und führt schon bald zur Bildung der spezifischen Stoffe, der Bakteriolysine, Agglutinine oder Antitoxine. Bis zum 5. Tage werden diese Körper allerdings vorwiegend in der Milz und im Knochenmark, ihren Hauptbildungsstätten, aufgespeichert. Erst am 5. Tage beginnen die spezifischen Stoffe in größerer Menge in das Blut überzutreten. Sobald der zur Bindung der Bakteriensubstanz an die Zellen führende Reiz ganz abgeklungen ist, hört auch die Bildung und Abstoßung der Immunkörper auf. Es werden dann freie, im Blute kreisende Antikörper natürlich nicht mehr zu finden sein; wohl aber kann die Zustandsänderung der Zellen, wie oben begründet, zeitlebens bestehen bleiben. Am verständlichsten wird diese Tatsache, wenn man an die Ganglienzellen des Großhirns denkt. Reize, die diese Zellen getroffen haben, können eine unter Umständen für die ganze Lebenszeit des Individuums zurückbleibende Wirkung entfalten, wie sie z. B. in Erinnerungsbildern gegeben ist. Die rein chemisch-physikalische Theorie,

die nur das Gesetz der chemischen Massenwirkungen berücksichtigt, würde bei der Erklärung der Immunitätsvorgänge hier im Stiche lassen.

Negative Phase bei der Immunisierung.

Bis zum Eintritt der Immunität ist nach der Injektion des Schutzimpfstoffes im allgemeinen eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums festzustellen. Mit Hilfe der *Ehrlich*schen Theorie, die später skizziert werden soll, läßt sich diese Tatsache ohne Schwierigkeiten erklären. Da nämlich die spezifische Immunisierung als eine Steigerung der natürlichen Immunität aufgefaßt werden kann und so zustande kommt, daß die Immunisierungsstoffe an die Rezeptoren der Körperzellen herantreten und sich mit ihnen binden, so wird bis zum Abstoßen der infolge dieser Bindung überschüssig erzeugten, freiwerdenden Antikörper ein geringerer Gehalt des Blutes an freien Antikörpern vorhanden sein („negative Phase").

Beurteilung von Schutzimpfungsverfahren.

Welches der Verfahren für die Immunisierung und Schutzimpfung bei den einzelnen Krankheiten am zweckmäßigsten angewandt wird, darauf soll bei Besprechung der einzelnen Kapitel eingegangen werden. Stets sollte man sich, mag man nun im Laboratoriumsversuche Tiere immunisieren oder in der Praxis Schutzimpfungen bei Menschen oder Tieren vornehmen, vor Augen halten, daß die Zustandsänderung des Körpers, die wir durch die Immunisierung erreichen wollen, nicht ohne energische Reaktion des Körpers, die als Ausdruck einer Arbeitsleistung aufzufassen ist, erworben werden kann.

Als Indikatoren für die durch ein Immunisierungsverfahren erreichte Umstimmung des Körpers leisten bezüglich der antiinfektiösen, gegen die lebenden Erreger gerichteten Immunität die Bakteriolysine die besten Dienste, soweit sie überhaupt bei der Immunisierung entstehen. Im übrigen wird der Erfolg eines Immunisierungsverfahrens beurteilt:

1. durch die Statistik: diese spielt bei Bewertung von Immunisierungsverfahren an Menschen und Tieren eine große Rolle;

2. durch den Tierversuch: die immunisierten Tiere werden direkt auf ihre Immunität durch experimentelle Infektion geprüft. Diese Methode ist naturgemäß die rationellste, da sich in diesem Falle sämtliche dem Tiere zur Verfügung stehenden Schutzkräfte zur Schutzwirkung entfalten können;

3. durch Untersuchung des Blutserums der geimpften Individuen auf spezifische Stoffe. Sowohl bei der natürlichen, als auch bei der künstlichen Immunisierung können verschiedene Stoffe auftreten: Antitoxine, Bakteriolysine, Agglutinine, Präzipitine, Opsonine (Bakteriotropine), Anti-Endotoxine und vielleicht noch andere. Welche von diesen Antikörpern der tierische oder menschliche Organismus als Reaktionsprodukte liefert, das hängt vor allem von den Stoffen ab, die zur Erzielung der Reaktion einverleibt sind. Lösliche Toxine (sezernierte Gifte) liefern Antitoxine, die Bakterienzellen geben Bakteriolysine und Agglutinine, unter Umständen auch Präzipitine, Opsonine (Bakteriotropine) usw. Doch gibt es in dieser Beziehung große Differenzen bei der Vorbehandlung mit den verschiedenen Bakterien.

Es ist *Ehrlichs* Verdienst, die zahlreichen Beobachtungen über Immunitätserscheinungen vom biologisch-chemischen Gesichtspunkte in einer einheitlichen Theorie dargestellt zu haben. Diese Theorie hat klärend gewirkt, weil sie sich an einfachere und bekanntere chemische Vorstellungen anlehnt, und ist heuristisch wertvoll geworden.

Darstellung von Serumpräparaten in der Praxis.

Fast alle für die menschliche Therapie in Frage kommenden Serumpräparate werden an Pferden hergestellt, die gesund und kräftig sein und sich bei der Prüfung mit Mallein als rotzfrei erwiesen haben

Fig. 18.



Isolierstallungen und Hauptstallungen für Pferde mit Laufhöfen. (Schweizer Serum- und Impfinstitut.)

müssen. Um die Einschleppung von Seuchen möglichst zu verhüten, sind mindestens zwei Stallgebäude für jedes Serum-Institut notwendig, ein Hauptstall und ein Isolierstall (Fig. 18 u. 19). Die Pferde müssen während der Immunisierungsperiode täglich im Freien in Laufhöfen bewegt werden. Die zur Serumgewinnung dienenden Tiere dürfen weder zu jung, noch zu alt sein; als besonders geeignet haben sich solche von 4—7 Jahren erwiesen. Man zieht Tiere von dunkler Farbe den Füchsen, Schimmeln und Schecken vor, weil das Serum der letzteren viel häufiger Serumexantheme bei empfindlichen Personen veranlaßt als das von Rappen und braunen Pferden. Bevor bei den Tieren die Vorbehandlung begonnen wird, werden sie in einen Quarantänestall eingestellt, wo sie von einem Tierarzt auf ihren Gesundheitszustand genau beobachtet werden. Nach einer Quarantänezeit von 4 Wochen werden die Pferde in den für die Immunisierungstiere bestimmten Hauptstall gebracht. Die Stallungen

Fig. 19.

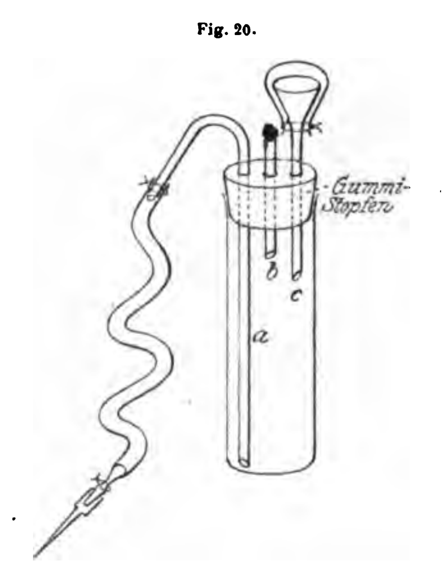


Inneres der Stallungen mit Pferdeständen.

müssen hell, mit Lüftungseinrichtungen versehen und so eingerichtet sein, daß die Dejekte leicht entfernt und desinfiziert werden können. Während der Quarantänezeit prüft man, ob die Pferde sich für die Serumgewinnung eignen.

Es wird festgestellt, ob das durch eine Probeblutentnahme gewonnene Serum sich klar und in genügender Menge abscheidet. Dies ist nur der Fall, wenn der bei der Gerinnung entstehende Blutkuchen sich fest und gut zusammenzieht und wenn die Blutkörperchen nicht Neigung zu schnellem Zerfall und zur Lösung aufweisen. Das Serum darf sich also nicht rot färben. Nur ruhige Pferde, die weder beißen, noch schlagen und gegen Schmerz nicht sehr empfindlich sind, eignen sich für die Immunisierung.

Fig. 20.



Injektionsapparat.

Für die Injektionen verwendet man mit Vorliebe Apparate, wie sie in Fig. 20 abgebildet sind. Mittelst dieser läßt sich auch lebendes und gefährliche Mikroorganismen enthaltendes Material ohne Gefahr einspritzen. Wie die Figur zeigt, trägt die zylindrische Glasflasche von etwa 4 oder 6 *cm* Durchmesser und 40—60 *cm* Höhe in ihrer Öffnung einen dreifach durchbohrten Gummistopfen. Durch die erste Bohrung führt ein nach außen und abwärts gebogenes Steigrohr *a*, das bis auf den Boden der Flasche reicht; durch die zweite Bohrung geht ein kurzes, mit Watte verstopftes Luftzuführungsrohr *b* und durch die dritte das Ausflußrohr *c* eines Trichters. An dem nach außen mündenden abgebogenen Ende des Steigrohres ist ein etwa 1·20—1·50 *m* langer Gummischlauch fest angebracht, der in seinem unteren Ende fest eingebunden eine Metallolive mit Ansatz trägt, auf den eine tropfsicher eingeschliffene Injektionsnadel von etwa 10 bis 12 *cm* Länge paßt. Behufs Sterilisation wird die Hohlnadel entfernt, das untere Ende des Gummischlauches mit Watte umwickelt und mit der Olive in ein Reagenzglas eingesteckt, der Trichter mit einem Pergamentpapier überbunden und das Ganze im strömenden gespannten Dampf 20 Minuten lang sterilisiert.

Will man injizieren, so füllt man zunächst durch den Trichter im Brutschrank auf 37° vorgewärmte Kochsalzlösung ein und saugt dadurch, daß man den Schlauch von oben nach unten allmählich zusammenquetscht, mit den Fingern die Flüssigkeit im Steigrohr bis über den toten Punkt. Wenn sie dann gleichmäßig ausfließt, setzt man dicht über die Olive einen Quetschhahn auf: es befindet sich demgemäß im Steigrohr bis zur Mündung der Olive nur sterile Kochsalzlösung. Hierauf gießt man durch den Trichter das zu injizierende Kulturquantum ein, was ohne jedes Verspritzen von Flüssigkeit ausgeführt werden kann,

und spült mit etwas Kochsalzlösung die benetzten Teile des Trichters ab, so daß keine Kultur auf dem Trichter zurückbleibt: die Flasche ist jetzt verwendungsbereit. Dem Pferde wird unterdessen die Haut über der Jugularis rasiert, eine Maßnahme, die bei Verwendung infektiösen Materials dringend anzuraten ist, damit man die Injektionswunde nachher gut übersehen, desinfizieren und mit einem Verband bedecken kann. Nach Waschung der Haut mit Seife, Bürste und Wasser und darauffolgender Desinfektion mit 1prom. Sublimatlösung wird mit einem um den Hals geschnallten Riemen, der an der Stelle der Jugularis einen untergeschobenen, etwa faustgroßen festen Wattebausch auf die Vene drückt, die notwendige Stauung des Blutgefäßes herbeigeführt. Unter

Fig. 21.



Operationshalle mit Zwangsstall für die Vornahme von Injektionen.

Aufheben einer Hautfalte über der Vene sticht man von oben her zentripetal die in schwacher Sodalösung unterdessen $^1/_2$ Stunde lang ausgekochte Hohlnadel ein, setzt, wenn es gleichmäßig aus der Nadel blutet, sofort die Olive fest auf und umwickelt die Verbindungsstelle mit in Sublimatlösung getauchter Watte. Von einem Gehilfen wird dann die Stauungsumschnürung gelöst, und nach Öffnen des auf dem Gummischlauch sitzenden Quetschhahns und Hochheben des Apparates fließt nun zunächst die im Schlauch befindliche Kochsalzlösung und hinterher die erwärmte Kulturflüssigkeit ein. Kurz bevor alles eingeflossen ist — d. h. das Steigrohr muß noch in Flüssigkeit tauchen, damit keine Luft in das Gefäßsystem eingepreßt wird —, schließt man den Quetschhahn, füllt wieder warme Kochsalzlösung auf und injiziert weiter. Durch Wiederholen dieser Spülung erreicht man es, daß schließ-

lich nur noch wenige Keime in der zuletzt zu injizierenden Flüssigkeit übrig bleiben; nachdem die Flüssigkeit aus dem Trichter größtenteils ausgeflossen ist, wird der Quetschhahn geschlossen. Die Hohlnadel wird hierauf unter festem Andrücken eines großen Sublimatwattebausches direkt aus der Wunde in diesen Bausch zurückgezogen, etwa austretendes Blut sofort sorgfältig mit Tupfern aus Sublimatwatte abgetupft, und endlich durch eine kurze Kompression mit einem solchen Tupfer die Blutung gestillt. Nadel, Schlauch und Injektionsapparat werden sofort nach Herausnahme der Nadel in einen untergehaltenen Holzbottich, der mit 2proz. Lysollösung gefüllt ist, eingelegt, nachdem man den Gummistöpsel etwas gelüftet und den Quetschhahn abgenommen hat. Die Einstichstelle am Halse des Pferdes, die bis zu diesem Zeitpunkte von einem Gehilfen mittelst Sublimatwattebausch komprimiert wurde,


Fig. 22.



Schwebevorrichtung zur Unterstützung der Pferde bei Injektion großer Flüssigkeitsmengen.

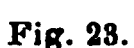
wird dann mit Jodtinktur (1 : 4) bestrichen und mit Watte und Kollodium verschlossen. Der Apparat verbleibt in dem Holzbottich bis zum nächsten Tage, worauf er nach sorgfältiger Abspülung des Lysols und Reinigung wieder zusammengesetzt und für den nächstmaligen Gebrauch sterilisiert wird.

Damit die Tiere, selbst wenn sie unruhig werden, möglichst wenig Schaden durch Schlagen usw. anrichten können, werden sie zur Vornahme der Injektionen in den sogenannten Zwangsstall eingestellt. Dieser besteht, wie aus Fig. 21 ersichtlich ist, aus 4 gepolsterten Seitenwänden, die mittelst starker Eisenvorrichtung an 4 starken und feststehenden Holzpfählen befestigt sind. Die vordere und hintere Wand bilden zugleich die Vorder- und Hintertür. Wenn große Flüssigkeitsmengen injiziert werden sollen, empfiehlt es sich, die Pferde mittelst einer Schwebevorrichtung (Fig. 22) zu suspendieren, damit die nach solchen

voluminösen Injektionen sehr schnell auftretenden akuten Reaktionen das Pferd nicht zu Fall bringen. Wird das Pferd nach der Injektion ohnmächtig, so kann man es mit dem Suspensionsapparat ganz langsam zu Boden lassen, ohne daß es sich verletzt. Das Auf- und Abwinden des Pferdes wird mit Hilfe eines Flaschenzuges bewerkstelligt, der an einem starken Balken befestigt ist.

Die erwähnten akuten Reaktionen stellen sich fast stets ein, wenn den Tieren große Mengen von Bakterien oder deren Giften intravenös einverleibt werden. Sie bestehen in starker Atemnot, Unruhe, profusem Schweißausbruch und Bewußtlosigkeit. Wenn die Tiere stürzen, so bleiben sie häufig 10 bis 20 Minuten dyspnoisch am Boden liegen und erholen sich nur langsam.

Weitere Reaktionserscheinungen treten vom Abend des Injektionstages an auf; sie äußern sich in Unruhe, Freßunlust, Schüttelfrösten, Temperatursteigerungen, profusen Durchfällen und ödematösen Schwellungen der Extremitäten, besonders an den Gelenkpartien. Diese Erscheinungen können sich, namentlich im Anfange der Immunisierung, bis über zwei Wochen erstrecken, mit zunehmender Höhe des Immunitätsgrades wird ihre Dauer immer kürzer und beträgt später nur 3—5 Tage. Trotzdem ist es gut, den Tieren zwischen den Injektionen je nach Maßgabe etwas Erholung zu gönnen. Jedenfalls sprechen die bisher gemachten Erfahrungen entschieden für dieses Vorgehen. Eine besondere Erholungszeit muß den Pferden zuteil werden, wenn die wöchentlich vorgenommenen Wägungen der Tiere ein andauerndes Sinken des Gewichts ergeben.





Eintrittsvorraum des Isolierstalles.

Alle intravenösen Injektionen mit lebenden, infektiösen Kulturen werden im „Isolierstall" vorgenommen, an dessen Bauart folgende Anforderungen zu stellen sind. Die äußere Konstruktion (Mauern, Türen, Fenster, Ventilations- und Exkrementabfuhröffnungen) muß derartig sein, daß das Einwandern von Ratten und anderen Tieren möglichst ausgeschlossen ist. Ferner sind im Stalle anzubringen:

1. dunkle, nur künstlich von innen zu beleuchtende Eintrittsvorräume, die das Eindringen von Fliegen und Bremsen in den eigentlichen Stall hindern, mit Doppeltüren, die sich nicht zu gleicher Zeit öffnen lassen (Fig. 23). In diesen Räumen sind zugleich Umkleidegelegenheiten und Desinfektionseinrichtungen für das ein- und austretende Personal vorzusehen;

2. fliegensichere Fenstervergitterungen und Ventilationsöffnungen;

3. ein System geschlossener Einzelstallungen zur Isolierung injizierter Pferde;

4. Suspensionseinrichtungen in den letzteren;

5. große Operationshalle mit Notstand für die Injektionen und großem aufklappbarem Operationstisch für die Entblutungen.

Ein sehr wesentlicher Punkt, der bei der Anlage eines Isolierstalles für Serumpferde zu beachten ist, ist die Gewährleistung einer möglichst baldigen wirksamen Desinfektion des Mistes und des Urins innerhalb des Stalles. Diese wird in einer auszementierten Grube vorgenommen, in der Mist und Urin mit Kalkmilch versetzt werden und einige Zeit in Kontakt bleiben. Alle Stände müssen in der Bodenpflasterung ein starkes Gefälle nach hinten zur Stallgassenrinne aufweisen, welch letztere selbst ebenfalls durch starkes Gefälle sich schnell in die Grube entleeren kann. Die Grube selbst hat in einer gewissen Höhe einen Überlauf, der die überschüssige, desinfizierte Flüssigkeit in die Kanalisation ablaufen läßt. Die Streu in den Stallungen sei Torf, auf dem man den abgebauten Mist gut sieht und zum Transport in die Grube leicht wegnehmen kann und der auch noch die gute Eigenschaft hat, daß er die Überläufe nicht so leicht verstopft wie Stroh. Futtervorräte dürfen, weil sie Nagetiere anlocken, im Stalle nicht gehalten werden, sondern müssen jedesmal von außen oder besser von oben aus dem ratten- oder mäusesicher abgesperrten Dachstock in die isolierte Futterkammer eingebracht werden, von wo die Verteilung an die einzelnen Tiere zu erfolgen hat.

Blutentnahme. 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Kulturinjektion, also zu einer Zeit, wo man absolut sicher sein kann, daß kein freies Toxin und keine lebenden Bakterien mehr im Blut zirkulieren und nachdem man sich vorher in gewissen Zwischenräumen durch Agglutinations- und Wertigkeitsproben von dem Fortschritt der Immunisation überzeugt hat, wird das Pferd durch mehrstündiges Hungern zur Blutentnahme vorbereitet, damit keine Darmbakterien, die beim Pferd bekanntlich nach jeder Nahrungsaufnahme ins Blut übertreten, das Blut bzw. das aus ihm zu gewinnende Serum infizieren. Nach Einstellung des Tieres in den Notstand wird die Haut über der Jugularis externa rasiert, mit Seife, Bürste und Wasser gereinigt und mit 1prom. Sublimatlösung desinfiziert. Nach Anlegung eines kleinen Schnittes über der Vene stößt man in die freigelegte und vorher durch einen Riemen und unterlegten Wattebausch gestaute Vene eine mit Troikart armierte Kanüle ein, setzt nach Herausziehen des Troikarts an die Kanüle einen Gummischlauch mit Ansatzolive und Ausflußglasrohr (alles vorher in gespanntem Dampf sterilisiert) an und läßt das Blut in bereitstehende sterilisierte große Glastöpfe einfließen. Letztere haben zylindrisches Format mit flachem Boden, 2 Liter Inhalt und tragen oben von innen nach außen folgende Bedeckungen: 1. ein Pergamentpapier, das fest auf die Öffnung des Topfes aufgebunden ist; 2. einen darüber ziemlich dicht passenden Deckel von galvanisiertem Zink mit überfallendem Rand und einer exzentrisch gelegenen, etwa 1·5 *cm* weiten runden Öffnung; 3. ein Pergamentpapier, das wieder fest über diesen Deckel gebunden ist.

Unmittelbar vor der Füllung wird zunächst das obere Pergamentpapier weggenommen. Dann stößt man das Ausflußglasrohr durch die Öffnung im Zinkdeckel und das untere Pergamentpapier hindurch und läßt nun das Blut einfließen. Ist der Topf genügend mit Blut gefüllt,

so zieht man das Rohr heraus und verschließt die Öffnung durch Drehen des Metalldeckels.

Unter gewissen Umständen kann es notwendig werden, Pferde ganz zu entbluten, z. B. wenn sie ihre letzte Immunisierungskampagne beendigt haben oder zu weiterer Vorbehandlung nicht mehr geeignet sind. Zu diesem Zwecke wird das Tier in der vorher desinfizierten Operationshalle des Isolierstalles vermittelst des auf- und abklappbaren Operationstisches (Fig. 24) schonend umgelegt und auf dem Tischblatt fixiert. Nach Rasieren, Reinigung und Desinfektion der Halspartie über der Drosselfurche wird unter Vermeidung der Jugularis externa die von dieser nach innen und oben liegende Karotis aufgesucht, auf etwa 5—6 *cm* herausgehoben und unter Schonung des abpräparierten Vagus



Fig. 24.



Großer aufklappbarer Operationstisch mit aufgestelltem Pferd für totale Entblutungen. (Modell des Schweizer Serum- und Impfinstituts.)

peripheriewärts mit einem starken Seidenfaden unterbunden. Zentralwärts wird in einer Entfernung von 4—5 *cm* von der ersten Ligatur eine *Péan*sche Klemme angelegt. In das zwischenliegende, in der Regel etwa daumendicke Stück des Gefäßes wird nun eine passende Troikartkanüle fest eingebunden und mittelst seitlicher Ligaturen ihr Verbleiben im Gefäß gesichert. Nach Aufsetzen des zugehörigen, mit Olive und Ausflußglasrohr montierten Gummischlauches wird der Péan abgenommen und das ausfließende Blut bis zum Tode des Pferdes in Gläsern aufgefangen. Auf diese Weise kann man in schonendster Weise das Maximum des Körperblutes vollständig aseptisch auffangen.

Das Blut wird sofort in besonders zu diesem Zweck auf etwa 20° C erwärmten Räumen aufgestellt, damit eine gute Koagulation und Abscheidung des Serums gewährleistet wird. Nach 24 Stunden wird das Serum steril abpipettiert und in große sterile Glasflaschen gebracht. Es erhält einen Zusatz von 0·4—0·5% Phenol und kommt zur Klärung

längere Zeit in den Kühlraum. Die Klärung des Serums kann auch durch Zentrifugieren herbeigeführt werden. Nachdem der Klärungsprozeß vollendet ist, wird das Serum in sterile Ein- oder Zweiliterflaschen umgefüllt, aus denen es in die abschmelzbaren Glaszylinder eingefüllt werden kann. Diese letzteren haben 10—20 *ccm* Inhalt und einen Glasanzatz, der nach der Füllung sofort zugeschmolzen wird, sodaß eine keimfreie Aufbewahrung des Serums und seine Transportfähigkeit auch auf weite Entfernungen gewährleistet wird. Aus den Glasgefäßen kann der Arzt mit Leichtigkeit nach Abbrechen der angefeilten Spitze das Serum in seine Injektionsspritze aufsaugen.

Für die Vorbehandlung der Pferde und die Blutentnahme werden getrennte Räume vorgesehen. Sie sollen leicht zu desinfizieren und mit abwaschbarem Anstrich und Zementfußboden versehen sein. Der Fußboden muß nach allen Seiten gleichmäßiges Gefälle haben und an seinem tiefsten Punkte mit der Kanalisation in Verbindung stehen. Die für Operationen und Einspritzungen dienende Halle muß gut ventiliert und hell sein. Für die großen Operationen am Halse, die bei Totalentblutungen notwendig sind, ist auch ausreichende künstliche Beleuchtung vorzusehen. Ferner muß eine solche Operationshalle heizbar sein. In ihr befindet sich ein *Schimmelbusch*scher Apparat zum Auskochen und ein Schrank zum Aufbewahren der Instrumente.

Die zur Aufbewahrung des karbolisierten Serums dienenden Kühlräume sind nach dem Prinzip der in Schlachthäusern und Markthallen größerer Städte vorhandenen konstruiert. Der Raum, in dem die Zentrifuge aufgestellt ist, sollte zu keinem anderen Zwecke benutzt werden. Wände und Fußboden müssen genau wie im Operationsraum eingerichtet und abwaschbar sein.

Sterilitäts- und Unschädlichkeitsprüfung. Alle in der menschlichen Therapie zur Anwendung kommenden Sera werden mit 0·5% Phenol versetzt und auf Sterilität geprüft. Sera, die durch Vorbehandlung der Tiere mit lebenden Infektionserregern hergestellt werden, müssen namentlich daraufhin untersucht werden, daß infektiöse Keime in ihnen nicht mehr enthalten sind. Außerdem muß durch den Tierversuch das Vorhandensein von Tetanustoxin und anderen Giften ausgeschlossen und der Phenolgehalt bestimmt werden.

Behufs Feststellung der Sterilität des Blutes bei der Entnahme werden einige Kubikzentimeter Blut direkt aus der Ader in Kölbchen eingefüllt, die etwa 60—80 *ccm* Bouillon enthalten. Wenn nach mehrtägiger Bebrütung die Bouillon klar geblieben ist, so war das Serum steril, hat sich aber eine Trübung gebildet, so wird die mikroskopische und eventuell kulturelle Untersuchung zu entscheiden haben, ob wirklich Keime gewachsen sind. Sodann wird das Serum, das sich aus einer in Kölbchen aufgefangenen Blutprobe nach 24 Stunden abscheidet, in Mengen von je 5 *ccm* Meerschweinchen subkutan in der Inguinalgegend injiziert. Die Tiere werden 8 Tage beobachtet und an jedem Tage auf eine etwaige Inguinaldrüsenschwellung untersucht. Des weiteren erhält ein Meerschweinchen 10 *ccm* Serum subkutan injiziert zur Prüfung auf Tetanustoxin und etwaige vereinzelte Tetanuskeime. Die Beobachtungsdauer für diese Prüfung hat mindestens 2 Wochen zu betragen und ist namentlich dann streng innezuhalten, wenn das serumliefernde Pferd

zu Tode geblutet worden ist oder unmittelbar nach der Blutentnahme geschlachtet oder verkauft wurde. Es kann nämlich, wie *Madsen* feststellte, Tetanustoxin im Blut von Pferden enthalten sein, bei denen klinische Erscheinungen der Krankheit noch nicht nachweisbar waren. Alle diese Proben haben vor der Karbolisierung des Serums stattzufinden. Nach dem Zusatz des nötigen Phenols (0·5%) nimmt man die Prüfung des Serums auf seinen Phenolgehalt vor und injiziert zwei Mäusen von 15 *g* je 0·5 *ccm* Serum. Zeigen die Mäuse keine stärkeren Vergiftungserscheinungen (ein leichtes, bald vorübergehendes Zittern nach der Injektion ist von keiner Bedeutung) und bleiben sie am Leben, so überschreitet das Zusatzquantum des Konservierungsmittels die vorgeschriebenen Grenzen nicht.

Fig. 25.



Zuchtstall für kleine Tiere.

Außerdem wird noch eine Sterilitätsprüfung des karbolisierten Serums nach den üblichen bakteriologischen Methoden vorgenommen zum Nachweis anderweitiger, später etwa hineingelangter Bakterien. Zu diesem Zwecke impft man eine Agarplatte, ein Zuckerbouillonröhrchen und ein Agarröhrchen in hoher Schicht mit je fünf Tropfen Serum; die geimpften Nährböden müssen nach 2—3tägiger Bebrütung im Thermostaten bei 37° steril bleiben.

Die Abfüllung und Verpackung des Serums findet unter amtlicher Kontrolle statt, damit Verwechslungen und sonstige Unzuverlässigkeiten im Betriebe ausgeschlossen werden. Die Abfüllung geschieht mittelst eines Apparates, der es erlaubt, ohne jede Berührung mit der Luft das Serum aus den Flaschen durch Vermittlung eines Schlauches in die Ampullen einzufüllen.

Zur Technik der Serumdarstellung gehören, um einen sicheren Betrieb zu ermöglichen, noch viele andere technische Einrichtungen und Anlagen, die sich im Laufe der Zeit bei der Entwicklung der Serumindustrie als notwendig herausgestellt haben. Ihre Beschreibung würde hier zu weit führen, doch sei noch besonders auf die Notwendigkeit der Anlage von geeigneten Zuchtstallungen für kleinere Tiere (Kaninchen und Meerschweinchen) hingewiesen, die in großer Zahl für die Serumwertigkeitsbestimmungen und Unschädlichkeitsprüfung benötigt werden. Derartige Ställe müssen mit Laufhöfen sowie Einrichtungen zur Heizung und Ventilation für den Winter versehen sein (Fig. 25). Alle Experimente an kleinen Tieren sollten in besonderen, nach Art chirurgischer Operationsräume eingerichteten Zimmern stattfinden, damit nichtbeabsichtigte Infektionen der Tiere und des Experimentators tunlichst vermieden werden (Fig. 26).

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie hat ihren Ausgangspunkt genommen einerseits von der physiologischen Anschauung, die *Weigert* zuerst geltend gemacht hat, dem sogenannten Überregenerationsgesetz, und andrerseits von den normalen Assimilationsvorgängen, die *Ehrlich* auf die Toxine übertragen hat. Gifte verhalten sich in bezug auf die Assimilation ähnlich den Nahrungsmitteln, d. h. sie werden von bestimmten Zellgruppen aufgenommen und chemisch gebunden. Das Tetanusgift z. B. hat eine ganz spezielle Affinität zu gewissen Teilen des Zentralnervensystems in ganz gleicher Weise wie auch gewisse Stoffe, die zur Ernährung der Nervenzellen dienen. *Ehrlich* denkt sich nun das funktionierende Protoplasma einer Zelle nicht als einheitliches Ganzes, sondern zerlegt in Moleküle, deren jedes aus einem Kern, dem „Leistungskern", und aus Seitenketten besteht. Das Paradigma für dieses Bild war der Benzolkern mit seinen verschiedenen Seitenketten. Die Seitenketten oder Rezeptoren der Zellen sind es, die für gewöhnlich der Verankerung und Assimilierung der Nahrungsmittel dienen. Es ist ein rein zufälliges Zusammentreffen, wenn gewisse Bakterientoxine mit ihren haptophoren Gruppen auf Rezeptoren von Zellen eingepaßt sind. Ein Nahrungsmittel ist also ein Stoff, der an die Seitenketten der Zellen zwar gebunden wird, aber doch nur so, daß er nach entsprechenden Umwandlungen, die der Assimilation dienen, wieder aus der Zelle eliminiert werden

Fig. 26.



Tieroperationsraum.

kann, ohne daß diese Schaden erleidet. Bei den Giften, deren eigentliches Kennzeichen die toxophore Gruppe ist, tritt nach der durch die haptophore Gruppe vermittelten Verankerung an den Kern die Wirkung der toxophoren Gruppe ein, die zu einer mehr oder weniger schweren Vergiftung der Zelle führt.

Wenn daher eine gewisse Grenze der Verankerung von toxophoren Gruppen an eine Zelle überschritten ist, so stellt die Zelle ihre Funktion ein. Tritt eine Außerfunktionsetzung bei zu vielen Zellen eines oder mehrerer Organe ein, die vitale Funktionen haben, so erfolgt der Tod des Individuums. Ist diese Grenze nicht erreicht, so erfolgt nach dem *Weigert*schen Regenerationsgesetz eine Neubildung zum Ersatz der außer Funktion gesetzten Teile der Zellen. Das *Weigert*sche Gesetz gründet sich auf die Beobachtung, daß bei niederen Tieren Teile des Körpers, die zerstört sind, nicht in der gleichen Ausdehnung wieder erzeugt werden, sondern in größerem Umfange oder in größerer Zahl, als sie vorhanden waren; so z. B. die Leibesringe von Reptilien usw. Die gleichen Verhältnisse bezüglich der Überregeneration können übrigens auch bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen der höheren Tiere und des Menschen beobachtet werden, z. B. bei der Zellenwucherung in granulierenden Wunden. Wie bei niederen Tieren die überzähligen Glieder, so werden nun auch in den Zellen die zu viel erzeugten Bestandteile, da sie für die Funktion der Zellen unnötig sind, abgestoßen. Diese abgestoßenen Elemente sind also freie Rezeptoren. Sie sind die Reaktionsprodukte des Organismus auf die Einfuhr der Gifte in diesem Falle, der als Beispiel gewählt war. Wir haben in ihnen die Antitoxine vor uns. Wenn diese Annahme richtig ist, so müssen die Antitoxine, d. h. also die in der freien Blutflüssigkeit kreisenden Rezeptoren ebenso wie vor ihrer Abstoßung in der Zelle die Eigenschaft haben, die auf sie passenden, mit Affinität zu ihnen ausgestatteten haptophoren Gruppen der Toxine zu binden, d. h. die Gifte zu neutralisieren. *Behring* war es, der schon vor der Aufstellung der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie diesen Nachweis erbrachte, indem er nicht nur im Reagenzglase, sondern auch im Körper des Versuchstieres eine Neutralisierung, d. h. Bindung der Toxine durch Antitoxine erzielte.

In analoger Weise, wie es hier für die Toxine im Bilde der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie auseinandergesetzt ist, werden durch Einverleibung der Bakterienleiber als Reaktionsprodukte des Organismus auch die übrigen Antikörper, z. B. die spezifischen Bakteriolysine, die spezifischen Agglutinine usw. gebildet. Auch sie sind Rezeptoren, abgestoßen von bestimmten Zellen, zu denen die entsprechenden haptophoren Gruppen der Bakterien eine spezifische Affinität hatten. Sehr prägnant und kurz gibt *Dieudonné* die Grundzüge der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie in folgenden Worten wieder: „Ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, die eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut übergehen. Mit anderen Worten: Dieselben Organe, die eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlaufe des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder

regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zelle.“ *v. Behring* drückt die *Ehrlich*sche Hypothese so aus: „Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet.“

Für den Vorgang der Bindung des Toxins mittelst einer haptophoren Gruppe an entsprechende Rezeptoren ist auch der Vergleich des Einpassens von Schlüssel und Schloß gebraucht worden, ein Bild, das neuerdings *Emil Fischer* für seine stereochemische Erklärung der Wirkung von spezifischen Fermenten auf bestimmte Stoffe angewandt hat. Man kann umgekehrt sagen, daß auch die Bindung von Antigenen an Antikörper und Körperzellen in letzter Instanz auf chemischen Atomgruppierungen beruht, sodaß hier also die Brücke zwischen den rein chemischen und biochemischen Vorgängen der Zellularphysiologie geschlagen ist.

Auf Grund dieser Vorstellungen müssen sehr verschiedenartige Rezeptoren im Organismus des Tieres und der Menschen angenommen werden, denn durch außerordentlich viele differente Antigene können Antikörper ausgelöst, d. h. Rezeptoren der Zellen zur Abstoßung gebracht werden. Nun wäre es aber verkehrt anzunehmen, daß jede Zelle eines jeden Organes für sämtliche als Antigene in Frage kommenden Stoffe Rezeptoren enthielte. Das Experiment und die Beobachtung beim kranken Tier zeigt vielmehr die Affinität bestimmter Gifte bzw. deren Produzenten zu ganz bestimmten Zellen oder Organen, in denen die Giftbindung erfolgt, weil die einpassenden Rezeptoren vorhanden sind.

Mit dem Vorhandensein von Rezeptoren in gesunden Geweben normaler Tiere geht auch deren Abstoßung Hand in Hand. So sind die im Blute gesunder Tiere anzutreffenden Antitoxine, Bakteriolysine usw. gegenüber den verschiedenen Infektionserregern zu erklären. Bei der Immunisierung mit Antigenen werden die auf sie einpassenden Rezeptoren dann zur Vermehrung gebracht. Hierbei spielt der Reiz eine Rolle, den die Antigene auf die giftbindenden Teile der Zellen ausüben, der sog. „Bindungsreiz“ *Wassermanns* und *v. Dungerns*. Ohne diesen Bindungsreiz ließe es sich z. B. nicht erklären, warum häufig ganz minimale Antigenmengen zur Erzeugung großer Mengen von Antikörpern führen.

Mit Hilfe der *Ehrlich*schen Theorie läßt sich eine Form natürlicher Immunität mancher Tiere gegen bestimmte Gifte oder deren Produzenten erklären. Ist ein Tier infolge Fehlens von Rezeptoren nicht imstande ein bestimmtes Gift zu binden, so kann es nicht mit diesem vergiftet werden und die etwaigen lebenden Erzeuger von solchen Giften sind nicht pathogen für diese Tiere. *Sachs* konnte den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme durch Versuche mit Kreuzspinnengift erbringen, das er auf Blutkörperchen von Meerschweinchen, die für das Gift unempfindlich sind, und auf Blut von Kaninchen, die durch Arachnolysin getötet werden können, im Reagenzglase einwirken ließ. Es zeigte sich, daß die Meerschweinchen für Arachnolysin unempfindlich sind, weil ihre Blutkörperchen dieses hämolytische Gift nicht binden und daher nicht gelöst werden. Die Kaninchenblutkörperchen aber binden das Gift und werden gelöst.

Beweiskräftige Experimente zur Stütze der *Ehrlich*schen Theorie sind von vielen Forschern ausgeführt worden. Die wichtigsten von ihnen

mögen hier kurz erwähnt werden. *Metschnikoff* versuchte Schildkröten mit Tetanustoxin zu töten, aber ohne Erfolg. Er fand als Ursache dieser Erscheinung die Tatsache, daß die Schildkröte in keinem Organ Tetanusgift binden kann. Deshalb lassen sich bei dieser Tierart auch keine Tetanus-Antitoxine erzeugen, ganz im Sinne der *Ehrlich*schen Theorie. Versuche an Hühnern, die eine natürliche Immunität gegen das Tetanustoxin besitzen, hatten weitere interessante Ergebnisse, die sich leicht mit Hilfe der Theorie erklären ließen. Das Huhn kann Tetanustoxin in seinem Zentralnervensystem binden, erkrankt aber nicht, weil die toxophore Gruppe nicht giftig für die Ganglienzellen des Huhns ist. Die haptophore Gruppe des Giftes aber wird verankert und führt zur Antitoxinproduktion.

Die für die Richtigkeit der *Ehrlich*schen Theorie so wichtigen Versuche von *Wassermann, Marx, Dönitz, Blumenthal* und *Ransom* u. a. sind im Kapitel „Tetanus" ausführlich besprochen. Eine Ergänzung dieser Versuche bilden die Beobachtungen von *Landsteiner* und *Botteri*. Hiernach sind Lipoide, die bekanntlich im Zentralnervensystem vorkommen, imstande Tetanusgift in vitro zu binden. Es würden also lipoidartige Körper wahrscheinlich diejenigen Substanzen der Ganglien- und Nervenzellen sein, die das Tetanustoxin binden.

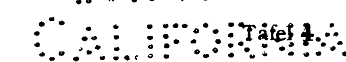
Daß die von *Arrhenius* und *Madsen* gegen *Ehrlich* erhobenen Einwände nicht stichhaltig sind, wird weiter unten erwähnt werden.

Ehrlich unterscheidet verschiedene Arten von Rezeptoren. Die erste Art, die von ihm „Rezeptoren I. Ordnung" benannt wird, ist verhältnismäßig einfach gebaut (Taf. 4, *Fig. a*) und dient zur Aufnahme solcher Substanzen, die leicht und unmittelbar an die Körperzelle verankert werden können, z. B. der Toxine. Der Rezeptor der Körperzelle besteht also gewissermaßen nur aus einer haptophoren Gruppe und nimmt hier direkt die haptophore Gruppe des Toxins auf, das nunmehr nach der Verankerung seine der toxophoren Gruppe zuzuschreibende Giftwirkung entfalten kann. Ins Blut abgestoßen, stellen sie die Antitoxine dar.

Die Rezeptoren II. Ordnung (Taf. 4, *Fig. b*) unterscheiden sich von den soeben geschilderten dadurch, daß sie außer der haptophoren noch eine „zymophore" Gruppe haben. Derartige Rezeptoren sind, von der Körperzelle abgestoßen und frei im Blut zirkulierend, z. B. die Agglutinine. An die haptophore Gruppe des Rezeptors wird die haptophore Gruppe der Bakterienzelle verankert, die Agglutinationswirkung ist aber an die Wirksamkeit der zymophoren oder Funktionsgruppe gebunden.

Bei den Rezeptoren III. Ordnung (Taf. 4, *Fig. c*) ist der Bau ein ganz ähnlicher, nur daß hier der Rezeptor an Stelle der zymophoren Gruppe noch eine zweite haptophore Gruppe enthält. Die erste haptophore Gruppe wird hier „zytophile" Gruppe genannt und dient der Zelle zur Aufnahme bestimmter hochmolekularer Nährstoffe, zu deren Verarbeitung jedoch erst noch die weitere Bindung bestimmter, im Blutplasma vorhandener, fermentartig wirkender Stoffe (Komplemente) notwendig ist. Zur Bindung dieser letztgenannten Stoffe dient die zweite haptophore Gruppe, die also gewissermaßen der zymophoren Gruppe des Rezeptors II. Ordnung entspricht und als „komplementophile" Gruppe bezeichnet wird.

Die freien Rezeptoren werden auch „Haptine" genannt. Haptine I. Ordnung sind außer den schon genannten Antitoxinen die Antifermente, Haptine II. Ordnung die bereits erwähnten Agglutinine und Präzipitine, Haptine III. Ordnung die Zytolysine, Hämolysine und Bakteriolysine. Die Haptine



a

Toxophore Gruppe

Haptophore Gruppe

Toxin

Rezeptor I. Ordnung

Körperzelle

Abgestoßener Rezeptor (= freies Antitoxin)

Durch Antitoxin paralysiertes Toxin

b

Bakterienzelle

Haptophore Gruppe

Zymophore Gruppe

Rezeptor II. Ordnung

Körperzelle

Freies Agglutinin

Bakterienzelle

An die Bakterienzelle gebundenes Agglutinin

c

Komplement

Bakterienzelle

Zytophile Gruppe

Komplementophile Gruppe

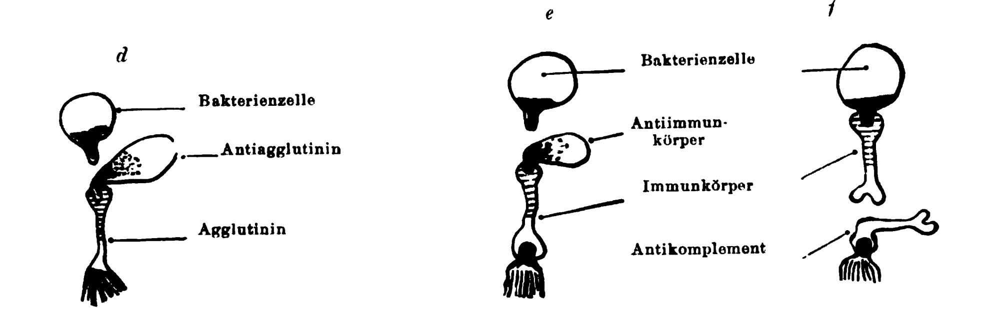
Komplement

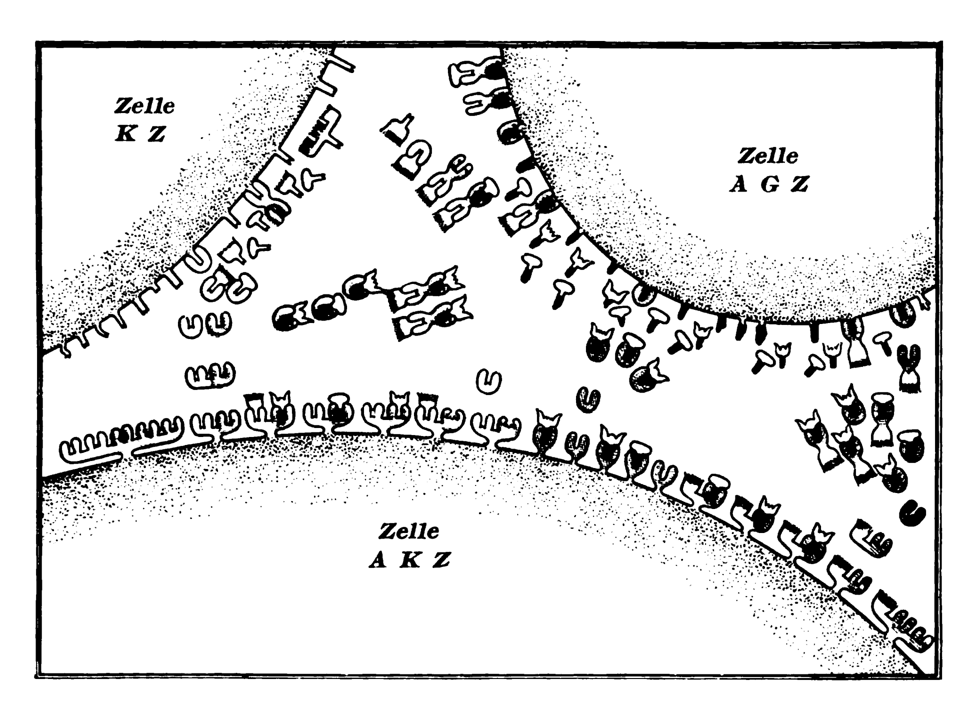
Rezeptor III. Ordnung (Ambozeptor)

Körperzelle

Freier Immunkörper (Ambozeptor)

Immunkörper mit Bakterienzelle und Komplement





Schematische Darstellung der Antigen, Antikörper und Komplement produzierenden Zellen, nach *Schatiloff*.

Zelle *KZ* = Komplement produzierende Zelle (die haptophoren Gruppen der Komplemente sind verschieden).
Zelle *AGZ* = Antigenzelle mit verschiedenen haptophoren fixierten und nicht gebundenen Gruppen.
Zelle *AKZ* = Antikörperzelle mit verschiedenen verankerten und nichtverankerten Rezeptoren.
Zwischen allen drei Zellen abgestorbene Rezeptoren.

III. Ordnung, die, wie dargelegt, 2 ungebundene Gruppen besitzen, bezeichnet *Ehrlich* auch als „Ambozeptoren" im Gegensatz zu den „Unizeptoren", die den Rezeptoren I. und II. Ordnung entsprechen. Der „Ambozeptor" entspricht dem „Immunkörper" bzw. der „substance sensibilisatrice" anderer Autoren.

Literatur.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl. Leipzig, J. A. Barth, 1909.

v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Gustav Fischer, 1903.

Sachs, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. *Lubarsch-Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie". Wiesbaden 1902.

Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, G. Fischer, 1902.

Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Bd. 8, 1901.

Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorg., Bd. 4 und Ergänzungsbände.

Marx, Experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek v. Coler, Bd. 11, 2. Aufl. Berlin, A. Hirschwald, 1907.

Gesammelte Abhandlungen *Ehrlichs* und seiner Schüler über Immunitätsforschung. Berlin, A. Hirschwald, 1904.

Wassermann, Hämolysine, Zytotoxine und Präzipitine. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, N. F. Nr. 331, 1902.

Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, G. Fischer, 1904.

Ehrlich, Über Antigene und Antikörper. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, herausgegeben von *R. Kraus* u. *Levaditi,* Bd. 1. Jena, Gustav Fischer, 1907.

Neisser, Allgemeines über bakterielle Antigene usw. Ebenda.

Levaditi, Technik der Gewinnung antibakterieller und antitoxischer Immunsera an größeren Tieren. Ebenda. Bd. 2, 1909.

Madsen, Methoden der Immunisierung bei kleinen Versuchstieren. Ebenda.

Levaditi, Über Phagozytose. Ebenda.

Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand,* Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.

8. VORLESUNG.

Antitoxine.

Begriffsumgrenzung und Vorkommen.

Antitoxine sind im Blut von Menschen oder Tieren unter besonderen Umständen vorkommende Stoffe, denen die Fähigkeit innewohnt, Toxine pflanzlicher oder bakterieller Provenienz in vitro oder im Tierkörper zu binden und zu neutralisieren. Da ein Verständnis der Wirkungen und der Entstehung der Antitoxine die Kenntnis gewisser, den Toxinen zukommender Eigenschaften zur Voraussetzung hat, so müssen wir zunächst auf die Toxine etwas näher eingehen.

Eigenschaften der Toxine.

Unter Toxinen verstehen wir wasserlösliche Giftstoffe unbekannter chemischer Natur, die sich im Pflanzenreich finden oder von Mikroorganismen erzeugt werden. Für sie alle ist charakteristisch ein hoher Grad von Labilität, besonders gegenüber thermischen und chemischen Einflüssen. Ein weiteres wesentliches Kennzeichen für sie besteht darin, daß sie, mag man sie nun in großen oder kleinen Dosen Tieren einverleiben, nur nach einer ganz bestimmten Inkubationszeit wirken. Da die Reindarstellung der Toxine bis jetzt nicht gelungen ist, so ist auch ihre chemische Struktur noch nicht erforscht. Wir besitzen auch noch keine chemischen Reagentien, um uns die Toxine sinnfällig zu machen. Die biologische Methode, und zwar der Tierversuch, ist das einzig sichere Verfahren für ihren Nachweis. Diese Eigenschaft der Toxine, die für die praktische Medizin von großer Tragweite geworden ist, hat *v. Behring* aufgedeckt. Er machte die Beobachtung, daß die Immunität von Tieren, die mit kleinen, nicht tödlichen Dosen echter Toxine gegen die tödliche Dosis oder sogar ein vielfaches Multiplum derselben geschützt sind, auf der Fähigkeit des Tierkörpers beruht, die einverleibten Toxine durch Antitoxine zu neutralisieren. Im Blutserum solcher giftfest gemachten Tiere sind frei zirkulierend diese giftneutralisierenden Körper vorhanden. Durch Übertragung des Serums und damit der Antitoxine auf gesunde Tiere kann man die letzteren gegen die Vergiftung mit dem zugehörigen Toxin schützen. Ja, es gelingt sogar, vergiftete Tiere durch Einspritzung von Antitoxin auch dann noch vor dem Tode zu retten, wenn die Krankheitserscheinungen schon ausgebrochen sind.

Durch die aufgezählten Eigenschaften unterscheiden sich die Toxine von allen anderen Giften, die in ihrer Wirkung auf den Tierkörper und den menschlichen Organismus den echten Toxinen oft sehr ähnlich

sind. Es ist bisher noch nicht gelungen, mit chemisch wohlcharakterisierten Stoffen, die für den menschlichen oder tierischen Organismus ähnliche Giftwirkungen entfalten wie die Toxine der Bakterien, Gegengifte zu erzeugen. Mögen die Erscheinungen, die z. B. von Alkaloiden im Tierkörper ausgelöst werden, der Wirkung von echten Toxinen noch so ähnlich sein, es gelingt nicht, Antitoxine gegen Alkaloide im Tierkörper zu erzeugen. Allerdings tritt auch durch oft wiederholte Einverleibung von Alkaloiden eine gewisse Giftunempfänglichkeit ein, aber diese relative Immunität beruht nicht auf der Bildung von Gegengiften, sondern auf einer Gewöhnung an das Gift. Bei Menschen, die sich an Morphium gewöhnt haben, treten keine Morphiumantitoxine auf und auch bei Tieren läßt sich kein Morphiumantitoxin künstlich erzeugen. Wenn die Morphinisten so viel größere Mengen von Morphium als ein normaler Mensch vertragen können, so beruht dies darauf, daß hier die Zellen gegen die Wirkung des Morphins abgestumpft sind, oder darauf, daß das Morphium im Körper zerlegt oder aus dem Körper rascher eliminiert wird.

Diese Verhältnisse werden noch leichter verständlich, wenn wir uns mit der Anschauungsweise *Ehrlichs* etwas näher befassen, der mittelst sehr sinnreicher Versuche die Natur der Gifte zu erforschen bestrebt war. Nach der *Ehrlich*schen Theorie sind die Toxine nicht nur bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften, über die wir verhältnismäßig wenig wissen, sondern auch bezüglich ihrer biologischen Funktionen, ihrer Affinitäten als sehr komplizierte Körper aufzufassen. Wir besprachen schon früher (S. 112), daß wir an den Toxinen zwei Gruppen unterscheiden, die haptophore Gruppe, welche die Bindung des Toxins an die Zellen herbeiführt, und die toxophore Gruppe, der die Giftwirkung zukommt.

Zusammensetzung und Bildung der Antitoxine.

Daß ein Toxin eine haptophore und toxophore Gruppe hat, ist eine Vorbedingung für seine Giftwirkung und ist zugleich ein Unterscheidungsmerkmal von vielen in ihrer Wirkung auf den Tierkörper den Toxinen ähnlichen Stoffen. Nur wo das Gift vermöge seiner haptophoren Gruppe an das Protoplasma der Zellen gebunden wird, da kann es durch seine toxophore Gruppe krankmachend wirken. Das Vorhandensein der haptophoren und toxophoren Gruppe ist auch eine Vorbedingung für die Entstehung der Antitoxine. Haptophore und toxophore Gruppe stehen in Wechselwirkung dadurch, daß die toxophore Gruppe den Bindungsreiz für die haptophore bildet, die ihrerseits wieder das toxische Prinzip an die Zelle heranführt. Andrerseits müssen auch in den Zellen des tierischen und menschlichen Organismus zu den haptophoren Gruppen passende bindende Gruppen, sogenannte Rezeptoren, wie sie von *Ehrlich* genannt sind, präformiert sein. Die Toxine haben verschiedene Affinität zu den einzelnen Geweben des Körpers und werden von deren verschiedenen Zellkomplexen gebunden. Es gibt also eine spezifische Bindungsstätte für die verschiedenen Antitoxine entsprechend den spezifischen Affinitäten der betreffenden Gifte zu speziellen Organen oder Geweben des Körpers. Hieraus geht schon hervor, daß die Antitoxine ebenso wie die Toxine einen spezifischen Charakter tragen. Daraus ergibt sich ein Grundgesetz für die Biologie der Toxine: man kann die Antitoxine nur durch ihre Fähigkeit, ein bestimmtes Toxin zu binden, erkennen und umgekehrt die Toxine durch

ihre spezifische Affinität zu den Antitoxinen. Der auf biologischem Wege so erbrachte Nachweis eines Toxins oder Antitoxins ist unbedingt zuverlässig, was bei dem Mangel chemischer Methoden für die Erkennung von Toxinen und Antitoxinen von besonderem Wert ist.

Das Serum von Tieren, das Antitoxine in größter Menge enthält, unterscheidet sich weder chemisch, noch physikalisch (Brechungsindex, Leitfähigkeit, spezifisches Gewicht oder Gefrierpunktserniedrigung) von demjenigen normaler Tiere.

Bindung von Toxin und Antitoxin.

Die Antitoxine werden mit den Toxinen nicht nur im Tierkörper verankert, sondern auch im Reagenzglase. Diese Bindung vollzieht sich nicht sofort, sondern innerhalb einer gewissen Zeit. Die in vitro erfolgende Bindung kann, wenn sie noch nicht zu fest geworden ist, wieder gesprengt werden, wie das auch für rein chemische Bindungsprozesse gilt. Überhaupt verläuft die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin im Reagenzglase in vielen Beziehungen nach denselben Gesetzen, die für chemische Umsetzungen ermittelt sind. Je konzentrierter die Lösungen der Antitoxine sind, desto rascher verläuft die Bindung. Letztere wird um so intensiver, je länger Gift und Gegengift aufeinander einzuwirken Zeit hatten, sie tritt bei höherer Temperatur rascher ein als bei niedriger. Zwischen Gift und Gegengift bestehen ganz bestimmte quantitative Beziehungen, die ihren Ausdruck in dem Gesetz der Multipla finden. Man versteht darunter die Beziehungen, wie sie sich in der Kongruenz der Einheiten von Toxin und Antitoxin ausdrücken. 1 Einheit Toxin neutralisiert 1 Einheit Antitoxin, 2 Einheiten Toxin 2 Einheiten Antitoxin usw. *Ehrlich* zeigte zuerst, wie sich im Reagenzglase die Bindung von Toxin und Antitoxin vollzieht. Die giftige Wirkung des Ricins, eines pflanzlichen Giftes, die in einer Gerinnungswirkung auf Blut besteht, wird im Reagenzglase aufgehoben durch das Antiricin. Man gebraucht, wenn man das Gemisch von Ricin und Antiricin bei Bluttemperatur hält, im Reagenzglase genau die gleichen Mengen von Einheiten von Antiricin, bezogen auf Ricin, wie im Tierkörper. Später wurden für Tetanolysin, Aalserum, Krotin, Hämolysin dieselben Gesetze festgestellt.

Wir müssen also annehmen, daß es sich bei der Bindung von Toxin und Antitoxin nicht um vitale Vorgänge handelt, sondern um einen chemischen Prozeß, der zu einer Art von ungiftiger Doppelverbindung, zur Entstehung eines für den tierischen oder menschlichen Organismus indifferenten Körpers führt. Daß bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin ein neuer Körper entsteht, dafür sprechen vor allen Dingen Versuche, die mit Diphtherietoxin und -antitoxin angestellt wurden. Während das Diphtherietoxin durch Gelatinefilter zu filtrieren ist, ist das an das Antitoxin gebundene Diphtherietoxin nicht mehr filtrierbar. Gegen das Vorhandensein vitaler Vorgänge bei der Toxin-Antitoxinverbindung sprechen Versuche von *Römer* mit dem Jequiritin, dem Gift der Jequiritybohne. Mischt man dieses Gift mit dem zugehörigen Gegengift und läßt beide im Reagenzglase eine Zeitlang aufeinander einwirken, so ist die Mischung ungiftig. Wird sie einem Kaninchen in den Augenbindehautsack geträufelt, so ist sie vollkommen indifferent, während das mit Jequiritin allein behandelte Kontrolltier eine schwere Bindehautentzündung davonträgt. Wider Erwarten stellt sich aber eine heftige Entzündung ein, sobald das Gift und Gegengift nicht nach vorheriger

Mischung im Reagenzglase in den Augenbindehautsack eingebracht werden, sondern wenn jedes für sich einverleibt wird. Der Grund für diese scheinbar paradoxe Erscheinung liegt darin, daß vom Konjunktivalsack aus das Serum zu rasch resorbiert wird, um sich mit dem dortselbst zurückgehaltenen, außerordentlich intensiv reizenden Gift der Jequiritybohne verbinden zu können.

Auch die Versuche, die *Wassermann* mit Adrenalin angestellt hat, zeigen, daß die Vorgänge im Organismus, wie sie nach der Injektion von Gift und Gegengift sich abspielen, an sich nichts mit vitalen Vorgängen zu tun haben. Es handelt sich vielmehr auch hier um die gleichen Erscheinungen, die sich in vitro beobachten lassen. Die Doppelverbindung Toxin-Antitoxin läßt sich in gleicher Weise wie im Reagenzglas auch im Tierkörper künstlich sprengen. Sie wird in ihre Komponenten zerlegt, sobald z. B. die Resorptionsverhältnisse durch die Wirkung des Adrenalins so geändert werden, daß das schwer aufsaugbare Serum nicht resorbiert wird, während die sehr leicht in die Körpersäfte übergehenden Gifte an die Nervenzellen gebunden werden. Diese Versuche zeigen zu gleicher Zeit, daß durch die Entstehung der neuen Doppelverbindung das Toxin keineswegs zerstört ist. Sobald die Doppelverbindung gesprengt ist und die neutralisierende Wirkung des Antitoxins fortfällt, kann das Toxin seine Wirksamkeit entfalten.

Zu der gleichen Anschauung gelangten auch *Martin* und *Cherry* auf Grund von sinnreichen Versuchen mit Schlangengiften und den zugehörigen Antitoxinen. Ausgehend von der Beobachtung, daß Schlangengift bestimmte Filter passieren kann, das Antitoxin aber nicht, filtrierten sie Gemische von Toxin-Antitoxin in wechselnden Zeiträumen nach der Mischung. Anfangs war das Filtrat giftig, weil das Antitoxin das Gift noch nicht neutralisiert hatte und vom Filter zurückgehalten wurde, mit zunehmender Zeit aber wurde es immer ungiftiger und schließlich ganz ungiftig, sobald nämlich das Gift vom Antitoxin völlig neutralisiert war. Wie bei vielen chemischen Prozessen war also die Vereinigung Toxin-Antitoxin langsam erfolgt. *Martin* und *Cherry* benutzten experimentell auch die Tatsache, daß Antitoxin durch Erwärmung auf 80° C zerstört wird, um den zeitlichen Verlauf der Vereinigung von Antitoxin mit dem Schlangengifte, das bei dieser Temperatur nicht beeinflußt wird, nachzuweisen. Ist die Bindung Toxin-Antitoxin aber erst einmal fest geworden, so läßt sie sich meistens durch keine chemischen oder physikalischen Eingriffe, selbst durch hydrolytische Spaltungen nicht mehr sprengen, weder im Reagenzglase noch im Tierkörper. Eine paradoxe Erscheinung muß hier allerdings erwähnt werden. Sie besteht darin, das Toxin-Antitoxingemenge wohl bei starker Konzentration, nicht aber in verdünntem Zustande neutralisiert werden. *Otto* und *Sachs* analysierten diese von *Behring* und *Madsen* gemachten Beobachtungen und fanden, daß das Phänomen nur bei Antitoxin-Toxingemischen, die kurze Zeit in Berührung gewesen waren, festzustellen ist.

Bezüglich der gegenseitigen Beziehungen von Toxin und Antitoxin hat *Ehrlich* mittelst des Diphtherietoxins und -antitoxins umfassende Studien angestellt, die ihn zu der Annahme führten, daß Toxin und Antitoxin sich nach dem Muster einer starken Säure und Base vereinigen, d. h. ein Molekül Gift bindet stets die gleiche Menge Antitoxin. Demgegenüber untersuchten *Arrhenius* und *Madsen* die gegenseitigen

Absättigungsverhältnisse zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin. Bei diesen Untersuchungen fanden sie, daß sich hier die Absättigungskurve fast analog verhielt wie die bei der Vereinigung von Ammoniak und Borsäure, also einer schwachen Säure und schwachen Base zu ermittelnde. Demzufolge stellten sie im Gegensatze zu *Ehrlichs* Lehre den Satz auf, daß die gegenseitigen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin sich nach Art von schwachen Säuren und Basen regeln, d. h. dem *Guldberg-Waage*schen Gesetz der Massenwirkung folgen. Der Unterschied dieser Auffassung hat nicht nur theoretisches, sondern auch ein gewisses praktisches Interesse, denn in dem von *Arrhenius* und *Madsen* angenommenen Falle würden die nach *Ehrlich* als selbständig neben den Toxinen bestehenden Stoffe, die sogenannten Toxone (s. Kap. „Diphtherie“), nur unabgesättigte dissoziierte Toxinmoleküle und keine von diesen qualitativ verschiedenen Substanzen sein. Es würde hier zu weit führen, wollten wir des näheren auf die von *Ehrlich* und seinen Mitarbeitern *v. Dungern* und *Sachs* sowie von physikalisch-chemischer Seite zur Widerlegung der *Arrhenius-Madsen*schen Lehren angestellten sehr komplizierten Versuche eingehen. Zwei Gründe sind es, die vor allem dagegen sprechen, die Versuchsergebnisse der genannten Autoren als allgemein gültig für die Beziehungen zwischen Toxinen und Antitoxinen anzuerkennen. Der erste Punkt ist, daß das obenerwähnte „Massengesetz“ nur anwendbar ist, wenn eine einzige Substanz A mit einer zweiten Substanz B reagiert, daß es aber nicht gilt, wenn Gemenge von Substanzen in Lösungen zusammentreffen. Nun ist aber durch *v. Dungern* und *Sachs* für das Diphtherie- und Tetanustoxin, durch *Joos* für Agglutinine, wiederum durch *v. Dungern* für Präzipitine erwiesen, daß sie durchaus keine einheitlichen, sondern aus einer Vielheit zusammengesetzte Substanzen sind. Damit ist für diese Substanzen der Gültigkeit des *Guldberg-Waage*schen Gesetzes der Boden entzogen. Der zweite Grund ist der, daß einwandfreie Versuche aufdeckten, wie die Festigkeit der Bindung von Toxin-Antitoxin von der Zeitdauer der Einwirkung beider Komponenten abhängig ist. Im Beginne der Vereinigung ist diese Bindung sehr locker, mit jeder Zeiteinheit aber nimmt sie an Festigkeit zu, sodaß nach einer gewissen Zeit die Verbindung überhaupt nicht mehr gesprengt werden kann. Eine derartige Steigerung der Bindungsfestigkeit kommt bei schwachen Säuren und Basen von dem Typus Ammoniak-Borsäure nicht vor, sodaß auch diese Tatsache gegen die Ansicht *Arrhenius-Madsen* und für diejenige *Ehrlichs* spricht.

Chemische Eigenschaften.

Die chemischen Eigenschaften der Antitoxine sind fast noch ebenso unbekannt wie diejenigen der Toxine. Es läßt sich bis jetzt mit Bestimmtheit nur sagen, daß es sich um Verbindungen handelt, die den Eiweißkörpern außerordentlich nahestehen. Trotz der zahlreichen, von *Brieger* angestellten Versuche ist es bisher noch nicht gelungen, die Antitoxine rein darzustellen. In antitoxinhaltigen Flüssigkeiten findet nach Zusatz von Ammoniumsulfat, Zink usw. zwar eine Ausfällung von Eiweißkörpern zusammen mit dem Antitoxin statt, sodaß es auf diese Weise gelingt, die Antitoxine gewissermaßen zu konzentrieren, aber eine Trennung der Antitoxine von den normalen Eiweißstoffen des Serums ist bisher nicht möglich gewesen oder nur ausnahmsweise gelungen (*Brieger* und *Boer*). Sie sind im allgemeinen recht widerstandsfähig, jedenfalls erheblich mehr als die Toxine, im flüssigen Zustande aber verfallen

sie, namentlich unter der Einwirkung des Lichtes, einer langsamen Dissoziation. Die Erwärmung auf 60° schädigt die Antitoxine nicht, erst durch länger dauernde Erhitzung auf Temperaturen, die über 70° hinausgehen, findet eine Abschwächung infolge von Dissoziation statt. Die wichtigsten biologischen Eigenschaften der Antitoxine sind bereits erwähnt.

Entstehung der Antitoxine.

Wenngleich heutzutage zur Erklärung für die Entstehung der Antitoxine in erster Linie die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie herangezogen wird, so darf man einige andere Theorien, die für die Erklärung der Antitoxinbildung aufgestellt wurden, doch nicht ganz mit Stillschweigen übergehen, wenn sie auch von den meisten Forschern nicht geteilt werden. Namentlich *Buchner* hat auf Grund theoretischer Betrachtungen die Ansicht verfochten, daß die Antitoxine nichts anderes seien, als die von den Körpersäften entgifteten Toxine. Die Tatsache, daß keineswegs feste quantitative Beziehungen zwischen Antitoxinbildung und Menge des injizierten Giftes bestehen, spricht sehr gegen diese Annahme. Es sei nur an die Versuche von *Knorr* erinnert, bei denen ein Pferd die 100000fache Menge des zur Immunisierung verwandten Toxins mit seinem im Blute vorhandenen Antitoxin neutralisiert. Diese Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß von dem verankerten Toxinmolekül ein besonderer, die Regeneration begünstigender Zellreiz ausgeübt wird. Daß die unveränderte toxophore Gruppe allerdings nicht allein als Reiz für die Antikörperbildung in Betracht kommt, geht daraus hervor, daß sich auch mit Toxinen, in denen die toxophore Gruppe verändert ist, sogenannten Toxoiden, noch Antitoxine erzeugen lassen. Auf diese veränderten Giftstoffe, die fast immer in alten Lösungen von Toxinen infolge von Dissoziationen des primären Giftes entstehen, werden wir später bei Besprechung des Diphtheriegiftes näher eingehen. Die Ansicht, daß die Toxine als die normalen, wenn auch vermehrten Sekretionsprodukte der Zellen wieder erscheinen, daß also die Antitoxine nichts anderes sind, als im normalen Zellchemismus entstandene normale Zellprodukte, hat nicht allzu viel Anklang gefunden. Es ist bisher trotz zahlreicher Versuche auch noch nie gelungen, Antitoxine aus Toxinen im Reagenzglase durch chemische oder physikalische Eingriffe herzustellen.

Echte Antitoxine lassen sich nur mit echten Toxinen im lebenden menschlichen oder tierischen Körper herstellen. Wir müssen auf Grund der *Ehrlich*schen Theorie, mit der die Experimente an Tieren durchaus in Einklang stehen, annehmen, daß die Entstehung der verschiedenen Antitoxine vorwiegend in Organen des Körpers vor sich geht, zu denen die zugehörigen Toxine die größte Avidität haben. Toxine, die größtenteils oder ganz an das Nervensystem verankert werden, regen die Bildung von spezifischen Antitoxinen in diesen Geweben an, andere, vermöge ihrer Affinitäten z. B. an Milz oder Knochenmark gekettete bilden den Reiz für Antikörperproduktion in diesen blutbildenden Organen usw.

Da die Antitoxine in der Praxis vor allem für therapeutische Zwecke hergestellt werden, so ist eine möglichst große Anhäufung der Antitoxine im Körper des Tieres der Hauptzweck der Immunisierung, deren Verlauf der Immunisator genau überwachen muß, wenn anders das Ziel der „Hochtreibung“ der antitoxischen Immunität erreicht werden soll. Die Immunitätssteigerung muß zahlenmäßig untersucht und

verfolgt werden. Vorbedingung für die Gewinnung hochwertigen Serums ist ein starkes Toxin, denn dieses ist „die Achse, um die sich die Antitoxingewinnung dreht“ *(Ehrlich)*. Des weiteren muß man über eine sichere Prüfungsmethode für den Nachweis der Antitoxinmenge verfügen.

Wertbemessung der Antitoxine.

Die *Ehrlich*sche Wertbemessung antitoxischer Sera, z. B. des Diphtherieheilserums, die heutzutage in Deutschland allgemein angewendet wird, geht von einem Serum aus, welches derart konserviert wird, daß sein Wert sich genau auf der gleichen Höhe hält. Es ist dies ein im Vakuumapparat getrocknetes und unter Abschluß von Licht und Luft aufbewahrtes Serum von ganz genau bekanntem Titer. Je nach Bedarf werden geringe Mengen von ihm in bestimmten Mengen 66 proz. Glyzerinwassers gelöst (Standardserum). Daneben wird ein gut abgelagertes Gift vorrätig gehalten, bei dem also die Toxoidbildung nahezu zum Abschluß gekommen ist. Von letzterem werden einer größeren Reihe genau gleichschwerer Meerschweinchen verschiedene Dosen subkutan injiziert und auf diese Weise 3 Werte festgestellt: 1. die einfach tödliche Dosis, der die Tiere am 4. Tage erliegen, 2. diejenige Dosis, welche 1 Immunitätseinheit (I.-E.) oder Antitoxineinheit (A.-E.) genau sättigt, d. h. nach welcher die Tiere bei der 48 Stunden nach der Injektion erfolgten Tötung eine minimale, gerade noch sichtbare lokale Reaktion an der Injektionsstelle aufweisen, und 3. diejenige, bei der nach Zusatz von 1 I.-E. noch so viel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß die Meerschweinchen am 4. Tage (ausnahmsweise am 3. oder 5. Tage) an der Giftwirkung zugrunde gehen, d. h. die eine einfach tödliche Dosis im Überschuß enthält. Die beiden letztgenannten Grenzwerte bezeichnet man als L_0 (Limes 0 = vollkommene Neutralisation) und $L_\dagger$ (Limes † = tödlicher Giftüberschuß).

Es wird nun in zwei parallelen Versuchsreihen an einer größeren Anzahl junger Meerschweinchen von gleichem Gewicht (250 *g*) die Wirksamkeit der verschiedenen Verdünnungen des Standardserums und des zu prüfenden Serums gegenüber der $L_\dagger$-Dosis verglichen. Das gelöste Standardserum enthalte z. B. 1 I.-E. in 1 *ccm*. Wenn das zu prüfende Serum dieselbe Wirkung schon in 300mal stärkerer Verdünnung zeigt, dann sind bei diesem in 1 *ccm* 300 I.-E. vorhanden. Derartige große Tierreihen sind nun aber bei der Wertbemessung des Diphtherieheilserums gar nicht einmal nötig. Hier genügt es, ein einziges Mal die $L_\dagger$-Dosis eines Giftes genau festzulegen, und dann kann diese Dosis monatelang als „Prüfungsdosis“ verwandt werden, ohne daß bei jeder Prüfung Kontrollversuche mit dem Standardserum angestellt zu werden brauchen.

Zur Heilung der diphtheriekranken Menschen sind, wie die Erfahrung gezeigt hat, ganz bestimmte Mengen von Antitoxin notwendig, um die von den Diphtheriebazillen erzeugten Toxine zu entgiften. Nicht nur für Überwachung der künstlichen Herstellung des Antitoxins, sondern auch für die praktische Verwendung der Antitoxine sind also die Wertbestimmungsmethoden notwendig.

Gewinnung der Antitoxine in der Praxis.

Die Herstellung von Antitoxinen für therapeutische Zwecke geschieht jetzt fast nur an Pferden. Diese Tiere produzieren, wie die Erfahrung gezeigt hat, sehr gut Antitoxin und liefern große Mengen von Blut, das zudem die Eigenschaft hat gut zu gerinnen und reichliche Mengen eines sehr klaren Serums zu liefern. Es werden junge, gesunde Pferde mit subkutanen oder intravenösen Injektionen steigender Dosen

des Toxins immunisiert. Nach jeder Einspritzung folgt eine lokale (Infiltration) und allgemeine Reaktion (Fieber). Erst wenn beide abgelaufen sind und das ursprüngliche Gewicht des Tieres annähernd wieder erreicht ist, wird zu einer neuen Injektion geschritten. Eine Steigerung der Dosis findet nur statt, wenn die letzte Reaktion nicht sehr stark war; andernfalls wird die gleiche Dosis noch einmal gegeben. Wie sich in der Praxis die Immunisierung eines Tieres gegen Diphtherie gestaltet, dafür möge folgendes Protokoll über die Vorbehandlung einer graviden Stute als Beispiel dienen:

Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung	Tag	Toxindosis in Kubikzentimetern	Bemerkung
1	1		104	800	
6	1		119	1000	
12	3		135	—	Aderlaß: 150 I.-E.
15	5		154	—	Geburt eines Fohlens
23	10		177	—	Aderlaß: 45 I.-E.
27	20		184	106	
36	25		188	200	
41	50		195	400	
45	75		205	700	
50	100		213	800	
57	150		223	600	
72	250		232	600	
81	450		245	1000	
92	600		252	—	Aderlaß: 120 I.-E.

Nicht jedes Tier liefert ein gleich gutes Serum. Es gibt Pferde, bei denen sich ein hochwertiges Serum überhaupt nicht erzielen läßt. Aber außer individuellen oder Rassenunterschieden der Tiere spielt die Erfahrung des Immunisators und die Verwendung geeigneter, gut toxischer Kulturen eine große Rolle. Das Immunisieren ist eine Kunst. Von großer Bedeutung für die Zeit der Blutentnahme ist die stete Beachtung der Tatsache, daß die Produktion des Antitoxins, die Abstoßung der Seitenketten in das Blut, mit Schwankungen wellenförmig verläuft. Man wird große Aderlässe bei den Pferden dann machen, wenn die Kurve des Antitoxingehaltes des Blutes auf der Höhe ist. Bei Diphtherie ist das erfahrungsgemäß um den 10., bei Tetanus um den 20. Tag nach den einzelnen Injektionen der Fall.

Antitoxine als Heilmittel.

Die Anwendung der Antitoxine kann zu Schutz- und Heilzwecken erfolgen. Das letztere ist dann der Fall, wenn bei dem zu heilenden Organismus bereits krankmachende Wirkungen seitens der Toxine entfaltet sind. Es muß dann eine Bindung von Toxin an die Zellen des Organismus stattgefunden haben. Diese Bindung wird mit der Zeit immer fester. Von einer Heilung mit Hilfe des Antitoxins kann man daher nur dann sprechen, wenn es gelingt, diese Bindung Toxin-Zelle zu sprengen. Daß das tatsächlich möglich ist, läßt sich an tetanus- und diphtherievergifteten Tieren experimentell zeigen. Auch im Reagenzglase läßt sich die Bindung von Giften an Zellen, z. B. diejenige der Hämolysine an rote Blutkörperchen, noch nachträglich durch Antitoxin sprengen, wenn man nicht zu lange Zeit wartet und so die Verankerung des Toxins zu fest werden läßt. Für die Praxis ergibt sich daraus die Forderung,

daß Antitoxine bei Krankheitsfällen so früh wie möglich anzuwenden sind. Man hat dann nicht nur den Vorteil, die bereits an die Zellen gebundenen Toxine, sondern namentlich die im Blute noch kreisenden und ferner die neu entstehenden Toxine unschädlich zu machen. Um diese Entgiftung des Blutes und der Körpersäfte zu einer möglichst wirksamen zu gestalten, ist es ferner notwendig, Antitoxin im Überschusse einzuverleiben. Man kennt ja auch in keinem Falle die im Körper des Kranken vorhandene Giftmenge genau, die sicher bei verschiedenen Individuen verschieden groß ist. Es ist neuerdings durch Benutzung besonders wirksamer Gifte gelungen, sehr hochwertige antitoxische Sera herzustellen, sodaß schon in wenigen Kubikzentimetern Serum die Heildosis enthalten ist.

Ausscheidun der Antitoxine.

Die Antitoxine verschwinden aus dem Organismus, in den sie einverleibt werden, ziemlich rasch. Ein Teil wird im passiv immunisierten Organismus gebunden teils an die Zellen, teils an die Gifte, wenn es sich um kranke Individuen handelt. Der größte Teil des Antitoxins aber wird aus dem Körper wieder ausgeschieden teils mit dem Urin, teils mit der Galle, dem Speichel usw. Die Ausscheidung erfolgt langsamer, wenn es sich um Antitoxin handelt, das von der gleichen Tierart gewonnen ist, z. B. Pferde-Tetanus-Antitoxin bei Pferden, als bei Verwendung von Antitoxinen in heterologem Eiweiß, z. B. Pferde-Antitoxin beim Menschen. Die Antitoxine verhalten sich in dieser Beziehung analog den Eiweißkörpern verschiedener Tierspezies.

Es mag noch erwähnt werden, daß auch in dem normalen Serum vieler Tierarten und des Menschen Antitoxine gegenüber bestimmten Toxinen vorkommen, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die infolge künstlicher spezifischer Immunisierung oder nach dem Überstehen der spezifischen Krankheit auftreten. Es handelt sich bei den Antitoxinen des normalen Serums um Produkte der normalen Zelltätigkeit bestimmter Organe. Nach *Ehrlichs* Theorie sind die spezifischen Antitoxine ja nichts weiter, als die durch Immunisierung infolge Überproduktion abgestoßenen Rezeptoren der Zellen. Man mußte solche Antitoxine des Normalserums also direkt erwarten. Die Funktion der Rezeptoren der Zellen ist eben mit der allgemeinen Zellernährung innig verknüpft und nur mehr zufällig auf ein oder das andere Gift eingepaßt.

Zum Schluß möge eine Aufzählung der wichtigsten bis jetzt dargestellten Antitoxine folgen, die dem „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“, Bd. 4, entnommen ist:

a) Antitoxine gegenüber Bakterientoxinen:

Diphtherieantitoxin	Tetanusantitoxin
Botulismusantitoxin	Pyozyaneusantitoxin
Rauschbrandantitoxin	Antileukozidin
Antilysine gegenüber Bakterienhämolysinen	

b) Antitoxine gegenüber tierischen Toxinen:

Antivenin	Antiskorpionengift
Antispinnengift	Antifischgift
Antiaalgift	Antisalamandergift
Antiwespengift	Antikrötengift

c) Antitoxine gegenüber Pflanzentoxinen:

Antiricin
Antirobin
Pollenantitoxin gegen Heufieber
Antiabrin
Antikrotin

d) Antifermente:

Antilab
Antipepsin
Antiurease
Antityrosinase
Antisteapsin
Antitrypsin
Antifibrinferment
Antilakkase
Antizynarase
Antifermente gegen Fermente in Bakterienkulturen.

Von den rein antitoxischen Serumpräparaten finden bisher praktische Verwendung das Diphtherie- und Tetanusserum sowie in sehr geringem Umfange das Bolulismusantitoxin und das Pollantin. Auf die ersteren beiden werden wir in den Kapiteln „Diphtherie" und „Tetanus" ausführlicher eingehen.

Das Pollantin ist ein beim Heufieber therapeutisch verwendetes Serum. Es wird hergestellt durch Immunisierung von Tieren mit dem in den Blütenpollen verschiedener Gramineen und Kompositen enthaltenen Toxin. Dieses Gift wirkt bei spezifisch hierfür empfindlichen Personen stark reizend auf die Schleimhäute des Respirationstraktus und wahrscheinlich auch auf die Herznerven. Unter den Kompositen enthalten vor allem die Ambrosia- und Solidagoarten Gifte, die bei den mit Idiosynkrasie ausgestatteten Personen in kleinen Mengen Krankheitserscheinungen auslösen. *Dunbar* gelang es nachzuweisen, daß ein hochwertiges, mit Gramineenpollen erzeugtes Antitoxin auch die Kompositenpollengifte neutralisiert. Neuerdings wird aber das Heufieberserum auch polyvalent mit verschiedenen Pollenkörnern hergestellt. Das Serum wird in den Augenbindehautsack geträufelt und beseitigt bei vielen Heufieberkranken tatsächlich vorübergehend die Beschwerden, indem es die Gifte neutralisiert. Eine dauernde Besserung des Zustandes der Idiosynkrasie gegen die Pollengifte ist naturgemäß durch die Serumbehandlung nicht zu erzielen.

Weite Verbreitung gefunden hat weiterhin in tropischen und subtropischen Ländern das antitoxische Schlangengiftserum, über dessen Herstellungs- und Wirkungsweise wir vor allem durch die Arbeiten von *Calmette* genauer unterrichtet sind. Diese Untersuchungen haben auch zur Feststellung mancher für die Serumtherapie allgemein gültiger wichtiger Tatsachen geführt.

Calmette teilt die Schlangengifte in zwei Gruppen, in die Gifte der Colubridae und diejenigen der Viperidae. Beide Gruppen enthalten eine Anzahl verschiedener Gifte, unter ihnen Hämolysine, Zytolysine, koagulierende und Blutgerinnung verhindernde Substanzen, als wichtigste aber die Neurotoxine und Hämorrhagine. Das Neurotoxin ist giftig für das Zentralnervensystem und thermostabil, während das thermolabile Hämorrhagin das Blut und die Epithelien zerstört. Ebensowenig wie das Schlangengift ein einheitliches Toxin darstellt, ist das mit ihm hergestellte Antitoxin einheitlich. Um ein möglichst wirksames Serum zu erhalten, immunisiert man daher die Tiere mit dem Kobragift, denn das Gift

dieser gefährlichen Schlangenart ist am reichsten an Neurotoxin, dem für den Menschen giftigsten Bestandteil der Schlangengifte, enthält aber auch Hämorrhagin. Nach *Calmette* und *Paltauf* soll beim Schlangengift kaum ein Unterschied zwischen der heilenden und der schützenden Wirkung bestehen. Die heilende Wirkung läßt sich mittelst der in vitro vorgenommenen Mischungsmethode und nachfolgender Injektion bei Tieren bestimmen und geht dem Gehalt an Antitoxinen parallel, während der Schutzwert des Serums vielleicht auf der Wirkung noch unbekannter Substanzen beruht, die auf die Schutzzellen des Organismus wirken und diese in den Stand setzen, das Antitoxin energisch zu binden. In umgekehrter Weise ist nach *Calmette* die im Heilversuch beim Tier notwendige Serummenge gar nicht direkt proportional der injizierten Giftmenge. Diese eigentümliche Erscheinung hängt von der Resistenz ab, die jede Tierart und auch der Mensch gegenüber dem Schlangengift besitzt. Die Heildosis stellt also jene Serummenge dar, welche die vom normalen Menschen oder Tiere nicht neutralisierte Giftmenge unschädlich macht. Beim Menschen ist, vorausgesetzt, daß das Serum früh genug nach dem Biß angewandt wird, eine verhältnismäßig geringe Menge Serum zur Heilung notwendig. Die Heilkraft des Serums wird von allen anerkannt, die es vielfach bei Gebissenen anzuwenden Gelegenheit hatten.

Literatur.

Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena, Gustav Fischer, 1906.

Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherie-Antitoxins. Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897.

v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1899.

Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus usw. (Habilitationsschrift.) Marburg 1895.

Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Gustav Fischer, 1902.

Ehrlich, Gesammelte Abhandlung zur Immunitätsforschung. Berlin, Hirschwald, 1904.

Wassermann, Antitoxische Sera. Handbuch der pathog. Mikroorg., Bd. 4, 1904.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl. Leipzig. J. A. Barth, 1909.

Calmette, Ann. de l'Institut Pasteur, 1895.

v. Dungern, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, 1903.

Weigert, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, 1897.

Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena, G. Fischer, 1903.

Dönitz, Die Immunität. Deutsche Klinik zu Beginn des 20. Jahrhunderts, Bd. 1. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1901.

Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand,* Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.

9. VORLESUNG.

Bakteriolysine, Hämolysine, Zytotoxine.

Anhang: Opsonine und Bakteriotropine.

Begriffsumgrenzung.

Unter Bakteriolysinen versteht man Stoffe, die imstande sind, die Bakterien aufzulösen. Sie sind enthalten im Blut von Menschen und Tieren, die auf natürliche oder künstliche Weise eine Immunität erworben haben. Wenngleich auch im Serum normaler Menschen und Tiere bakterienauflösende Stoffe vorhanden sind, so geht der allgemeine technische Sprachgebrauch doch dahin, unter Bakteriolysinen im allgemeinen nur die spezifischen zu verstehen. Die Bakteriolysine des normalen Serums sind nicht spezifisch, sondern wirksam gegenüber den verschiedensten Bakterienarten. Aus ihnen gehen diejenigen des Immunserums hervor, denn beide, die normalen und spezifischen Bakteriolysine, haben die gleiche Konstitution.

Nicht nur durch Einverleibung von Bakterien in den Tierkörper gelingt es, spezifische Antikörper mit der Eigenschaft, die Bakterienzellen aufzulösen, als Reaktionsprodukte zu erzeugen, sondern auch die Injektion von tierischen Zellen führt zur Bildung verschiedener Stoffe dieser Art. An Versuchstieren lassen sich mit Zellen verschiedener Organe und deren Extrakten Zytolysine bzw. Hämolysine, Hämagglutinine und Präzipitine gewinnen. Die Präzipitine werden in einem besonderen Abschnitt besprochen und über die Hämagglutinine ist bei den Agglutininen näheres zu finden. Auf die Hämolysine und die sich analog verhaltenden Zytotoxine oder Zytolysine soll hier aber weiter unten deshalb eingegangen werden, weil sie sich einerseits in fast allen Punkten ganz gleich wie die Bakteriolysine verhalten und andrerseits gestatten, in vitro ihre Eigenschaften zu studieren. *Ehrlich* und seine Mitarbeiter haben gerade an der Hand von Hämolysinstudien die Wirkungs- und Entstehungsweise der Ambozeptoren näher erforscht.

Bedeutung der Bakteriolysine für die Immunität.

Das genaue Studium der Vorgänge, die sich bei der natürlichen und künstlich erworbenen spezifischen Immunität abspielen, hat ergeben, daß die Bakteriolysine bei den Infektionen, mit deren Erregern sich experimentell bei Tieren Immunität erzeugen läßt, auch beim Menschen nach dem spontanen Überstehen der Krankheit nicht vermißt werden. Aus diesem Grunde gelten die Bakteriolysine als die eigentlichen Träger der Schutzkraft bei vielen Serumpräparaten, die im Tierversuch bakterizide Wirkungen auszuüben vermögen, und andrerseits kann der Nach-

weis der Bakteriolysine als ein Kriterium für den Eintritt oder das Ausbleiben von Immunität, z. B. bei künstlichen Immunisierungsmethoden, beim Menschen und bei Tieren verwertet werden. Wenn somit den Bakteriolysinen eine ganz hervorragende Rolle in der Immunitätslehre zuerkannt wird, so würde es doch zu weit gehen, den Zustand, den wir als Immunität bezeichnen, mit dem Vorhandensein der Bakteriolysine ohne weiteres identifizieren zu wollen. Auch bei denjenigen Krankheiten, bei denen Bakteriolysine als Indikatoren einer zustande gekommenen Immunität auftreten, ist der Zustand der aktiven dauernden Unempfindlichkeit des Individuums gegen die Infektion als das Produkt eines komplizierten biologischen Prozesses aufzufassen, bei dem den Bakteriolysinen eine wesentliche, aber sicher nicht die ausschließliche Rolle zufällt. Unter keinen Umständen ist es erlaubt, Ergebnisse, die bei dem genauen Studium einiger Bakteriolysine gewonnen sind, als allgemeine Gesetze für die ganze Immunitätslehre aufzustellen.

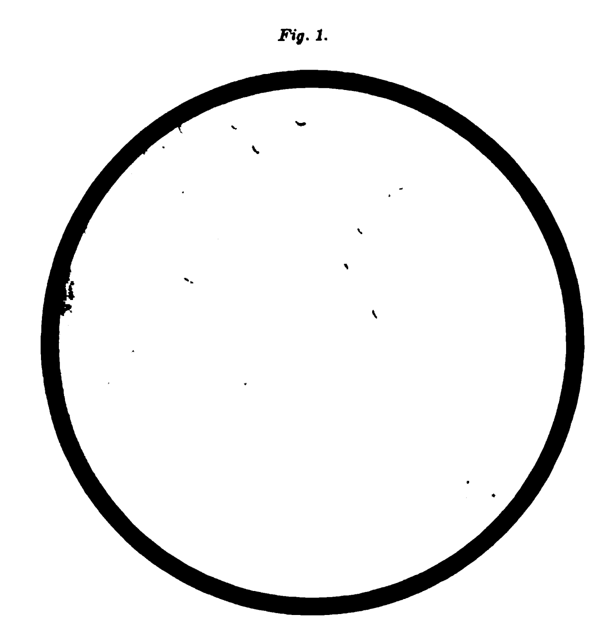
Das Pfeiffersche Phänomen.

Die Bakteriolysine wurden entdeckt von *R. Pfeiffer*. Als *Pfeiffer* und *Issaeff* aktiv gegen Cholera immunisierten Tieren intraperitoneal lebende Choleravibrionen injizierten und deren Schicksal mikroskopisch in Exsudattröpfchen, die mittelst Kapillaren aus der Bauchhöhle entnommen waren, verfolgten, sahen sie, daß sich die Vibrionen unter ihren Augen in Kügelchen auflösten. Diese Kügelchen, auch „Bakteriengranula" genannt, sind im gefärbten Präparat nur schwer zur Darstellung zu bringen. *Pfeiffer* fand später, daß Choleraserum eine Auflösung der Choleravibrionen auch in der Bauchhöhle von normalen Meerschweinchen herbeiführt, wenn es mit den Vibrionen zusammen injiziert wird. Diese mit dem Namen „das *Pfeiffer*sche Phänomen" bezeichnete Erscheinung läßt sich jederzeit unter dem Mikroskop demonstrieren. Man kann, wenn man freie Peritonealflüssigkeit mit Kapillaren aus der Bauchhöhle entnimmt und im hängenden Tropfen betrachtet, genau verfolgen, wie unter dem Einfluß des Choleraserums die meisten Vibrionen zunächst ganz unbeweglich werden und sich dann auflösen, nachdem sie vorher in einen Zustand der Quellung und Kugelbildung verfallen sind (Taf. 6, *Fig. 2*). Zuweilen kann man aber die Umwandlung der beweglichen Vibrionen in Kügelchen beobachten, die sehr rasche Eigenbewegung eine Zeitlang beibehalten. Nach verhältnismäßig kurzer Zeit sind sämtliche mit dem Serum eingespritzte Vibrionen der Auflösung verfallen und abgetötet, sodaß die Peritonealflüssigkeit nach 1—2 Stunden völlig steril ist. Die Vibrionensubstanz selbst ist dabei in dem Peritonealexsudat aufgelöst worden. Man erkennt dies vor allem daran, daß das Peritonealexsudat eine eigentümlich fadenziehende Beschaffenheit angenommen hat. Alle Tiere, denen z. B. abgestufte Mengen von Choleraserum und Vibrionen eingespritzt werden, bleiben am Leben, sobald sich in der Bauchhöhle dieser Prozeß der Vibrionenauflösung vollzogen hat. Die gleichen vibrionenauflösenden Stoffe fand *Pfeiffer* im Serum von Menschen, die eine Cholerainfektion überstanden hatten. Das Serum normaler Menschen und Tiere übt selbst in stärkeren Konzentrationen ähnliche Wirkungen niemals aus (Taf. 6, *Fig. 1*).

Gewinnung der Bakteriolysine.

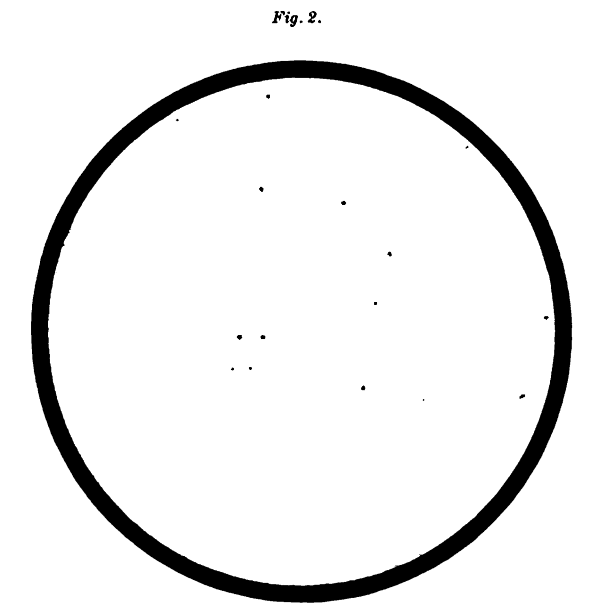
Künstlich lassen sich die Bakteriolysine am besten herstellen durch systematische Immunisierung von Tieren mit den Bakterienleibern. Nicht die von den Bakterien sezernierten Gifte, soweit solche überhaupt vorhanden, sind es, die zur Bildung der Bakteriolysine im Tierkörper

Fig. 1.



Choleravibrionen nach Zusatz normalen Pferdeserums (Kontrollprobe).

Fig. 2.



Choleravibrionen nach Zusatz bakteriolytischen Cholerapferdeserums (*Pfeiffer*sches Phänomen).



Veranlassung geben, sondern die Leiber der Bakterien selbst. Es gelingt mit abgetöteten Bakterien ebenso wie mit lebenden, diese Stoffe zu erzeugen. Wenn eine hochgradige Anhäufung von Bakteriolysinen im Tierkörper bezweckt wird, dann ist allerdings die Vorbehandlung mit lebenden Bakterien die geeignetste Methode, und im allgemeinen kann man sagen, daß die subkutane und intraperitoneale Einverleibung hier schneller zum Ziele führt, als die intravenöse Einspritzung. Zur Gewinnung hochwertig bakteriolytischer Sera ist es notwendig, die Tiere mehrmals, und zwar mit steigenden Dosen in 8—10tägigen Intervallen vorzubehandeln.

Spritzt man einem Tiere Typhus- oder Cholerabakterien ein, so treten nicht unmittelbar danach im Blut die Bakteriolysine auf. Die Bildung im Tierkörper erfolgt allerdings verhältnismäßig rasch, da sich bereits 24 Stunden nach der Einspritzung die spezifischen Stoffe in der Milz nachweisen lassen. Im zirkulierenden Blute aber erscheinen sie in größerer Menge erst nach Ablauf von 5—10 oder 14 Tagen und verschwinden dann nach Ablauf von mehr oder weniger langen Zeiträumen. Als Bildungsstätte der Bakteriolysine sind nach den Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Marx* in erster Linie die Lymphdrüsen, die Milz und das Knochenmark anzusehen. Es handelt sich also um die Organe, die mit der Blutbildung in erster Linie in Zusammenhang stehen. Aber auch andere Gewebe des Körpers sind sicher nicht unbeteiligt an der Erzeugung der spezifisch bakterienauflösenden Stoffe, wenn sie auch in viel geringerem Grade in Betracht kommen werden. Es sind bisher nur bei wenigen Bakterienarten genauere Untersuchungen über diese Vorgänge im Tierkörper angestellt, doch sprechen die Versuche von *Wassermann* dafür, daß der Ort der Einverleibung der Bakterien von Einfluß auf die Antikörperbildung ist und unter Umständen zur lokalen Erzeugung der Ambozeptoren führt (lokale Immunität).

Eigenschaften.

Die Bakteriolysine sind von den anderen, im Blute immuner Tiere nachgewiesenen Körpern, den Antitoxinen und Agglutininen, absolut verschieden. Sie lassen sich, wenn sie zusammen mit anderen Antikörpern im Blutserum vorhanden sind, von diesen durch chemische und physikalische Eingriffe trennen und besitzen Eigenschaften biologischer und physikalischer Natur, die den anderen Körpern nicht zukommen. Die Bakteriolysine sind, verglichen mit den übrigen Antikörpern, recht haltbare Körper. Sie sind in bezug auf ihre Konstitution offenbar erheblich stabiler gebaut als die Agglutinine und, wie es scheint, auch stabiler als die Antitoxine. Durch stundenlange Erhitzung auf 60° C werden sie wenig oder gar nicht geschädigt. Erst durch länger dauernde Erhitzung auf 70° erfolgt eine Abschwächung und schließlich Zerstörung. Durch Kochen werden sie sehr rasch vernichtet. Über die chemische Zusammensetzung der Bakteriolysine wissen wir bis jetzt verhältnismäßig wenig. Man kann ziemlich sicher behaupten, daß es sich nicht um eigentliche Eiweißkörper im engeren Sinne, sondern nur um eiweißähnliche Stoffe handelt, die nach *Proskauer* den Globulinen des Serums anhaften, aber weder eine Reindarstellung noch eine Bestimmung der chemischen Struktur dieser Körper ist bisher gelungen. Sie sind wahrscheinlich kolloidaler Natur, da sie nicht dialysierbar sind.

Wirkungsweise.

Pfeiffer nahm ursprünglich an, daß die Bakteriolysine nur im Tierkörper wirken. Er war zu dieser Auffassung durch die Beobachtung

gekommen, daß Choleravibrionen, die in einem verdünnten Choleraserum üppig gewachsen waren, sofort der Auflösung verfielen, wenn sie zusammen mit dem Serum in die Bauchhöhle von Meerschweinchen injiziert wurden, und suchte dieses Verhalten dadurch zu erklären, daß er eine inaktive Form der Bakteriolysine annahm. Durch den Tierkörper sollte seiner Ansicht nach die inaktive in die aktive Form verwandelt werden. Untersuchungen von *Bordet* und *Metschnikoff* zeigten jedoch, daß auch im Reagenzglase die spezifisch bakterienauflösenden Stoffe ihre Wirksamkeit entfalten, und zwar dann, wenn man ganz frisches Immunserum benutzt oder wenn man dem Immunserum frisches normales Serum zusetzt. Wir können auf Grund der Seitenkettentheorie diese scheinbaren Widersprüche uns jetzt ziemlich einfach erklären, wenn wir mit *Ehrlich* die Bakteriolyse als Wirkung zweier Komponenten auffassen. Die Bakteriolysine sind Antikörper, und zwar Ambozeptoren, die durch Bindung der Bakterien an die Rezeptoren der Körperzellen und nachfolgende Abstoßung der überschüssig gebildeten Ambozeptoren entstanden sind (vgl. S. 112). Diese im Blute frei kreisenden Ambozeptoren sind für sich allein nicht fähig, eine Bakterienauflösung herbeizuführen, es bedarf dazu vielmehr der Mitwirkung des Komplementes.

Das Komplement, höchstwahrscheinlich identisch mit dem „Alexin" *Buchners*, verbindet sich mit dem Ambozeptor und wird so an das Bakterium verankert, dessen Auflösung nunmehr durch das Komplement herbeigeführt wird. Wegen dieser fermentartigen Wirkung wird das Komplement von manchen Autoren auch mit dem Namen Zymase belegt. Das Komplement ist im Gegensatz zu den Antikörpern in seiner Wirkung nicht spezifisch. Die Auflösung der Bakterien tritt aber nur ein, wenn die komplementbeladenen Ambozeptoren sich mittelst ihrer zytophilen Gruppe an die Bakterien verankert haben. Die Ambozeptoren sind die Träger der Spezifizität. Aus dem Gesagten geht hervor, daß im Tierkörper ohne weiteres eine Auflösung der Bakterien stattfinden kann, wenn nur genügende Mengen spezifischen Serums vorhanden sind; denn im gesunden Tierkörper ist jederzeit genügend Komplement vorhanden. Wenn dagegen die Bakteriolyse im Reagenzglas zustande kommen soll, so muß entweder ganz frisch dem Tierkörper entnommenes Immunserum verwendet werden, das außer den Bakteriolysinen wirksames Komplement enthält, oder es muß Komplement erst zugesetzt werden. Im Gegensatz zu den Bakteriolysinen ist das Komplement ein außerordentlich labiler Körper, der außerhalb des tierischen Organismus sehr rasch zugrunde geht. Deshalb enthält ein Serum, das auch nur einige Tage gestanden hat, kein Komplement mehr. Außerdem enthält das Serum nur in konzentriertem Zustande die für die Ambozeptoren nötigen Mengen von Komplement; zu den Verdünnungen spezifischen Serums muß stets Komplement zugesetzt werden, um die Antikörper in vitro wirksam zu machen. Ambozeptor und Komplement lassen sich aber auch künstlich durch Eingriffe, die das empfindliche Komplement zerstören, trennen. Der resistentere Ambozeptor bleibt dann allein übrig. Zu solchen Eingriffen gehört z. B. das „Inaktivieren" frischen bakteriolytischen Immunserums durch Erhitzen auf 60° C.

Von verschiedenen Seiten, namentlich von *v. Baumgarten* und dem Botaniker *Fischer*, wird die bakteriolytische Wirkung der Normalsera und spezifischen Immunsera auf osmotische Vorgänge zurückge-

führt. Dieser Hypothese fehlen hinreichende theoretische und experimentelle Grundlagen. Einwandfreie Experimente von *Friedberger, Rössle* und *Leuchs* ergaben übereinstimmend, daß Bakterien oder Blutkörperchen nach Vermischung mit dem zugehörigen inaktivierten Immunserum sich gegenüber hypertonischen und hypotonischen Kochsalzlösungen ganz gleich wie normale Bakterien oder Blutzellen verhalten.

Konstitution.

Weder die spezifischen Immunkörper, noch die Komplemente kann man sich als ganz einheitliche Körper vorstellen. Durch sinnreiche Versuche ist dargetan, daß die Immunkörper aus Haupt- und Nebenambozeptoren bestehen, die den verschiedenen Haupt- und Nebenrezeptoren der Bakterien entsprechen. Daraus geht hervor, daß ebensowenig wie die Bakteriensubstanz chemisch und funktionell eine einheitliche Substanz ist, auch die mittelst der Bakterienleibessubstanz erzeugten Antikörper einheitliche Stoffe darstellen. Mit einem und demselben Bakterium kann man nicht immer vollkommen homolog gebaute Ambozeptoren bei verschiedenen Tierkörpern erzeugen. Es gibt aber nicht nur eine Vielheit der Immunkörper, sondern auch eine Vielheit der Komplemente. Im Blutserum und in den sonstigen Körperflüssigkeiten ist stets eine große Anzahl zu verschiedenen Immunkörpern passender Komplemente vorhanden, wie sich durch Bindungsversuche zeigen läßt. Die Komplemente verschiedener Tierrassen und des Menschen sind von einander verschieden. Dies geht aus der Tatsache hervor, daß inaktivierte hochwertige bakteriolytische Sera bei der einen Tierart sehr starke, bei anderen nur geringe oder gar keine Wirkungen entfalten. Man kann sich diese Körper für theoretische Überlegungen gar nicht kompliziert genug zusammengesetzt vorstellen. Wir sind ja glücklicherweise in der Lage, mit Hilfe der *Ehrlich*schen Theorie auch komplizierte Vorgänge in einfachen Bildern auszudrücken und so mit der Theorie als heuristischem Hilfsmittel in der Erforschung dieser Probleme vorwärts zu dringen.

Auch diejenigen Forscher, die nicht auf dem Boden der *Ehrlich*schen Theorie stehen, nehmen bei den Bakteriolysinen und Hämolysinen die Wirkung zweier Faktoren an. Aber von einigen Seiten wird die Verbindung von Immunkörper und Komplement geleugnet und nur eine Verankerung oder Fixierung des Immunkörpers in den Zellen zugegeben. Hierdurch sollen die letzteren eine solche Veränderung erleiden, daß sie für die zymatische Wirkung des Komplements (Alexins) empfindlich werden. Dementsprechend sind für die gleichen Stoffe von den verschiedenen Autoren abweichende Namen gewählt worden. Für den Immunkörper werden die Worte „Substance préventive“ oder „Substance sensibilisatrice“ *(Bordet)*, „Präparator“ *(Gruber)*, „Fixator“, „Hilfskörper“, für das Komplement die Bezeichnungen „Alexin“, „Addiment“, „Zytase“, „Substance bactéricide“ als Synonyma gebraucht. Nach *Metschnikoffs* Lehre tritt an die Stelle des Komplements in erster Linie der Phagozyt.

Die Bedingungen, unter denen sich Ambozeptor, Komplement und Bakterium vereinigen, haben namentlich *Ehrlich* und *Morgenroth* sowie *Pfeiffer* und *Friedberger* durch Versuche erforscht. Bei der Analyse des Mechanismus der Bluthämolyse durch Hämolysine stellten *Ehrlich* und *Morgenroth* durch Abzentrifugierungsversuche fest, daß die Bakterien bei 0° C zwar die Ambozeptoren verankern, das Komplement aber nicht. Erst bei Temperaturen von 35—37° C tritt auch eine Verankerung

des Komplements ein. Blutzellen, die bei 0° C längere Zeit mit dem zugehörigen Immunserum in Verbindung waren, werden, selbst wenn sie nach dem Abzentrifugieren des Serums mehrere Male gewaschen sind, sofort aufgelöst, wenn ihnen frisches Komplement zugesetzt wird. Die Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement erfahren eine weitere Beleuchtung durch die Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Friedberger* über den Aufbrauch der Komplemente durch die bakteriolytischen Vorgänge. Bakterien, die in frischem, komplementhaltigem Immunserum wachsen, verzehren die Komplemente vollständig, dagegen lassen sie die Ambozeptoren selbst nach längerer Zeit unverändert.

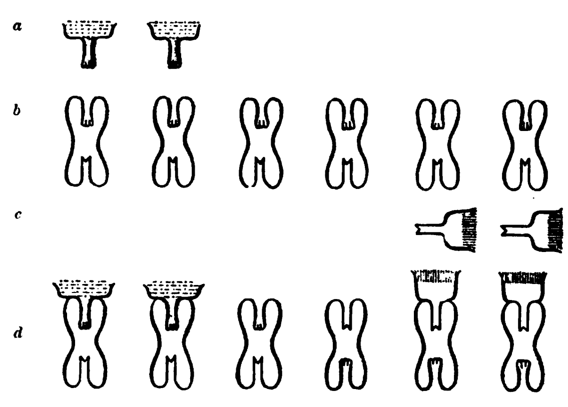
Es ist versucht worden, Antiimmunkörper (Antiambozeptoren) zu erzeugen (vgl. Taf. 4, *Fig. e*). Wenngleich es sich hier nicht um ein allgemeines Gesetz handelt, so scheint es doch sicher, daß sich gegen einige Ambozeptoren (z. B. Cholera-Bakteriolysine) Antiambozeptoren erzeugen lassen. Eine weit größere und praktische Bedeutung würde aber die Gewinnung von Antikomplementen besitzen (vgl. Taf. 4, *Fig. f*). Einige Forscher behaupten, daß ihnen die Erzeugung von Antikomplementen durch Vorbehandlung von Tieren mit Komplementen gelungen sei. Wenn beispielsweise Kaninchen frisches normales Meerschweinchenserum in der Dosis von 5 *ccm* intraperitoneal 3—4mal injiziert wird, soll im Kaninchenblut dadurch ein Körper entstehen, der die Wirkung der Komplemente aufhebt. Da die natürliche Immunität zum großen Teil mit auf dem Vorhandensein von Komplementen (Alexinen) beruht, so müßte die natürliche Immunität von Tieren gegen bestimmte Infektionserreger durch die Einverleibung von Antikomplementen aufgehoben werden können. Das bis jetzt vorliegende experimentelle Material genügt noch nicht, um eine Entstehung echter Antikomplemente sicher zu beweisen.

Ehrlich nimmt auf Grund seiner Studien an, daß die Komplemente aus zwei Gruppen zusammengesetzt sind. Die bindende oder haptophore Gruppe wird an dem komplementophilen Rezeptor des Immunkörpers verankert, die lösende oder Funktionsgruppe dagegen an das Bakterium oder die Blutzelle. Wenn die letztere zugrunde geht, so entstehen die Komplementoide. Diese nicht mehr lösenden Komplemente können vermöge ihrer haptophoren Gruppe sich an den Ambozeptoren verankern und bedingen so die Komplementoidverstopfung. Zwar haben diese Anschauungen *Ehrlichs* neuerdings Angriffe *(Gay)* erfahren, aber durch die Experimente von *Ferrata* ist der komplexe Bau der Komplemente aufs neue erwiesen. Dieser Autor stellte fest, daß in salzfreien Lösungen, die durch Rohrzucker isotonisch gemacht waren, die Hämolyse wegen Zerfall der Komplemente ausbleibt. Die beiden Komponenten des Komplements wurden von *Ferrata* durch Dialyse getrennt. Sie sind für sich unwirksam, bilden aber durch Vereinigung wieder das wirksame Komplement.

Komplementablenkung.

Eine große Bedeutung für Theorie und Praxis besitzt die sog. Komplementablenkung. Wenn bei der Wertbestimmung in vitro abgestufte Mengen eines bakteriziden Serums, z. B. von 0·1 *g* bis herunter zu einigen Milligrammen, mit einer bestimmten, gleichbleibenden Komplement- und Bakterienmenge zusammengebracht werden, kann man häufig ein Versagen der Bakteriolysine bei den höheren Dosen feststellen, während bei den geringeren Konzentrationen die volle Wirkung

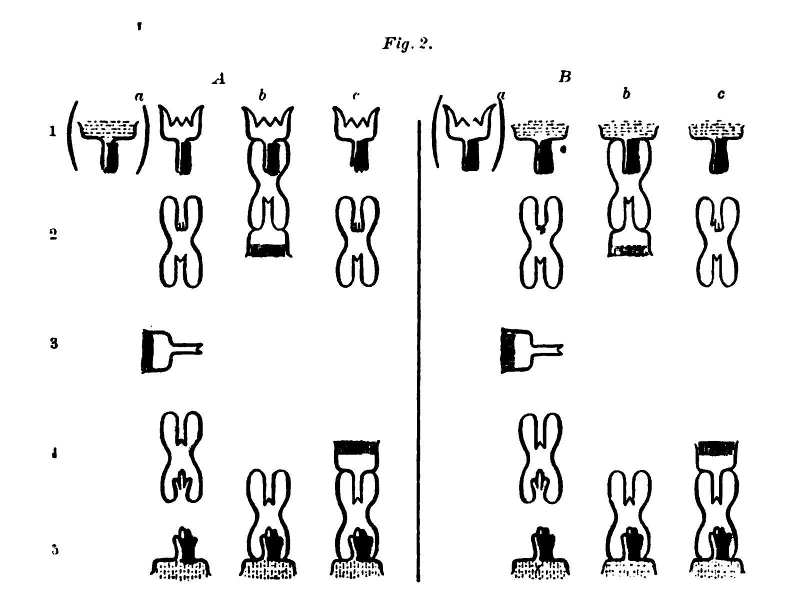
Fig. 1.



Komplementablenkung.

a **Antigene.** *b* **Ambozeptoren im Überschuß.** *c* **Komplemente.** *d* **Verankerung von Antigenen und Komplementen an verschiedenen Ambozeptoren.**

Fig. 2.



Schema der Komplementbindung nach ***Schatikoff.***

A. **Prüfung auf spezifische Antigene durch bekanntes Immunserum.**
B. **Prüfung auf spezifische Antikörper durch bekannte Antigene.**

---

a) **1. Antigen, bei *A* bekannt, bei *B* unbekannt.**
2. Ambozeptor des Serums, bei *A* bekannt, bei *B* unbekannt.
3. Komplement.
4. Hämolytischer Ambozeptor } hämolytisches System.
5. Erythrozyten }
1—3 werden gemischt, 1 Stunde bei 37° C gelassen und dann das hämolytische System zugefügt.

b) **Verankerung von Antigen und zugehörigem Antikörper. Das Komplement ist infolgedessen gebunden und kann nicht mehr an den hämolytischen Ambozeptor verankert werden: Hämolyse bleibt aus!**

c) **Antigen und Antikörper sind verschieden, es tritt daher keine Verankerung ein. Das Komplement ist für das hämolytische System disponibel: Hämolyse tritt ein!**



der bakterienauflösenden Stoffe eintritt. Dieses zuerst von *M. Neisser* und *Wechsberg* festgestellte Phänomen wird so erklärt, daß bei einem großen Überschusse von Immunkörpern die letzteren sich vielfach wohl mit Komplementen (infolge einer hohen Avidität zu diesen) binden, nicht aber andrerseits auch mit Bakterienzellen. Diejenigen Immunkörper aber, die sich mit Bakterien verankert haben, müssen nun frei von Komplement bleiben, weil dieses bereits vollständig anderweitig gebunden ist (vgl. Taf. 7, *Fig. 1*). Weitere Beobachtungen sprechen dafür, daß auch in vivo unter Umständen das Versagen eines bakteriziden Serums auf die gleiche Ursache zurückgeführt werden muß. Ob bei dem *Neisser-Wechsberg*schen Phänomen in der Tat freie Ambozeptoren und nicht mit Antikörpern beladene gelöste Elemente den hemmenden Faktor darstellen, muß nach den neuesten Versuchen noch zweifelhaft erscheinen.

Spezifizität der Bakteriolysine.

Die Bakteriolysine sind spezifisch. Da auch fast jedes normale Serum Bakteriolysine enthält, so kann die Spezifizität eines bakteriolytischen Serums nur vermittelst der quantitativen Austitrierung festgestellt werden. Die geeignetste Versuchsanordnung für den Nachweis der Bakteriolysine ist der *Pfeiffer*sche Versuch, dessen Einzelheiten im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik" besprochen werden sollen. Bei dieser Versuchsanordnung können die Erscheinungen der Resistenz nicht störend wirken, die in früheren Versuchen so häufig Täuschungen herbeiführten, wenn das Serum 24 Stunden vor der Einverleibung der infizierenden Bakterien gegeben wurde. Die Bakteriolysine lassen sich auch durch Reagenzglasversuche (s. S. 172) nachweisen, aber diese fallen sehr oft ungleichmäßig aus. Die Heranziehung des Tierversuches gibt stets gleichmäßigere und sicherere Resultate und ist daher empfehlenswerter.

Die häufigste praktische Verwendung finden die Bakteriolysine bei der retrospektiven Diagnose verschiedener Infektionskrankheiten sowie bei der Differenzierung einzelner sich besonders nahestehender Bakterienarten.

Therapeutische Verwertung.

Für therapeutische Zwecke werden die Bakteriolysine bisher nur in sehr beschränktem Umfange herangezogen. So wertvoll bakterizide Sera sich auch als Träger der Schutzwirkung in der Praxis, namentlich bei verschiedenen Tierkrankheiten, bewährt haben, so unsicher und wenig zuverlässig sind die Angaben über Heilerfolge durch rein bakterizide Serumpräparate bei ausgebrochener Erkrankung. Heilwirkungen werden dadurch noch erschwert, daß nicht jedes Immunserum in jedem Tierkörper ein passendes Komplement findet. Ein von Hammeln gewonnenes Milzbrandimmunserum ist z. B. imstande Hammel gegen die Milzbrandinfektion zu schützen, im Kaninchenkörper findet dieses Hammelserum aber, selbst wenn sehr große Mengen injiziert werden, kein passendes Komplement und ist daher unwirksam. Ähnliche Verhältnisse sind bei verschiedenen anderen Serumpräparaten festgestellt worden. Man hat versucht, diesem Übelstand dadurch abzuhelfen, daß man zugleich mit dem Immunserum frisches, normales Serum mit passendem Komplement injizierte, doch sind die so erhaltenen Resultate bis jetzt wenig befriedigend. Es scheint, als ob die eingeführten Komplemente nicht immer in der beabsichtigten Weise zur Bindung gelangen, sondern vielmehr zunächst an Körperzellen verankert werden. Man wird aus

diesem Grunde in erster Linie versuchen müssen, bakteriolytische Immunsera für die Zwecke der Prophylaxe und Therapie möglichst an solchen Tierarten herzustellen, die der zu immunisierenden oder heilenden Art möglichst nahestehen. Man wird also z. B. für Rinder möglichst Rinderserum, für Schweine Schweineserum verwenden usw. Für den Menschen würde man natürlich auf menschliches Serum verzichten müssen. Daß Affen für die Herstellung von Serum in Frage kommen, erscheint aber wenig aussichtsvoll.

Eine Begrenzung der therapeutischen Wirkung der rein bakteriziden Sera wird ferner dadurch herbeigeführt, daß diese die Bakterien auflösen und dadurch Gifte in Freiheit setzen, die freiwerdenden Gifte aber nicht neutralisieren können. Allerdings enthalten alle hochwertig bakteriziden Sera auch gewisse Quoten Antiendotoxin, diese genügen aber nicht, um sichere therapeutische Effekte zu gewährleisten. Andrerseits haben neuere Versuche mit hochwertig bakterizidem Choleraserum am cholerakranken Menschen gezeigt, daß man die Giftgefahr durch die bakteriolytische Wirkung des Serum nicht zu hoch bewerten darf. Ein großer Teil der Endotoxine wird durch die normalen Säfte des Körpers und die Zelltätigkeit zerstört und der übrigbleibende Rest ist gering im Vergleich zu der Giftmenge, die bei fortschreitendem Infektionsprozeß, den das Serum aufhält, erzeugt werden würde.

Zytotoxine. Werden Tiere mit menschlichen oder heterologen tierischen Zellen vorbehandelt, so entstehen Antikörper, die spezifisch lösend wirken auf die Zellen, mit denen die Tiere immunisiert wurden. Ein Serum beispielsweise, das an Ziegen durch Injektion steigender Dosen von Leberzellen des Kaninchens gewonnen wurde, wirkt spezifisch auf alle Zellen dieser Tierart, am stärksten allerdings auf die Leberzellen, geringer z. B. auf Milzzellen oder Epithelien, dagegen wenig oder gar nicht auf Zellen anderer Tierarten, z. B. Meerschweinchenleberzellen. Man bezeichnet diese Antikörper, weil sie meistens, wie man unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachten kann, nicht eine völlige Auflösung (Lysis), sondern nur eine Schädigung der Zellen hervorbringen, gewöhnlich nicht als Zytolysine, sondern als Zytotoxine. Die Zytotoxine sind biologisch völlig gleichartig den nunmehr zu besprechenden Hämolysinen. Spezifische Zytotoxine lassen sich fast mit allen Gewebszellen der verschiedenen Tierarten herstellen.

Hämolysine. Hämolysine sind solche Stoffe, die eine Lösung des in den Blutzellen enthaltenen Hämoglobins herbeiführen. Die Hämolysine wirken nämlich auf das Blutkörperstroma, das man sich gewissermaßen wie eine feinverzweigte Membran denken kann, schädigend ein. Ein großer Teil des Stromas geht dabei direkt zugrunde, während das Hämoglobin frei wird und sich infolgedessen lösen kann. Durch die Auflösung der Blutkörperchen wird das Blut durchsichtig, klar.

Es gibt spezifische und nichtspezifische Hämolysine. Zu den nichtspezifischen Hämolysinen gehören verschiedene Chemikalien, Alkalien und Säuren (Gallensäure), pflanzliche Gifte (Ricin, Abrin), ferner Bakteriengifte (Tetanolysin [s. Kap. „Tetanus"], Staphylolysin [s. Kap. „Staphylokokkenkrankheiten"]) sowie tierische Gifte (Schlangengift, Skorpiongift). Es gelingt durch Vorbehandlung mit den pflanzlichen, tierischen und bakteriellen nichtspezifischen Hämolysinen Antihämolysine zu erzeugen. Den Übergang von den nichtspezifischen zu

den spezifischen Hämolysinen vermitteln die hämolytisch wirkenden Normalsera. Das normale Serum verschiedener Tierarten besitzt nämlich gegenüber einzelnen Blutarten hämolytische Fähigkeiten. Auf dieser Eigenschaft beruht die den Physiologen schon seit langem bekannte Giftigkeit des Blutes gewisser Tiere für andere bei Transfusion.

Spezifische Hämolysine gewinnt man durch systematische Vorbehandlung von Tieren mit einer bestimmten Blutart. Die Spezifizität der Hämolysine ist eine ziemlich strenge. Das Serum einer Tierart X, die mit Blut einer Tierart Y vorbehandelt ist, wirkt hämolytisch nur auf die Erythrozyten der Art Y, nicht aber auf solche einer Art Z usw. und umgekehrt. Bei sehr nahestehenden Tierarten erfährt das Gesetz allerdings eine gewisse Durchkreuzung infolge von Gruppenwirkung. In diesem Sinne ist die Tatsache zu erklären, daß mit Menschenblut hergestelltes hämolytisches Serum in erheblicherem Maße auch auf Affenblut wirkt und umgekehrt.

Wie bei der Bakteriolyse ist auch bei der Hämolyse die zellenauflösende Kraft durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingt, nämlich des Immunkörpers (Zwischenkörper, Ambozeptor) und des Komplements. Mit Hilfe der im Reagenzglase sich abspielenden Vorgänge läßt sich dies in eindeutiger Weise zeigen. Frisch gewonnenes hämolytisches Serum wird nämlich durch einstündiges Erwärmen auf 56° C inaktiv, weil das Komplement zerstört wird; durch Zusatz von normalem Serum kann aber die hämolysierende Wirkung des Serums sogleich wiederhergestellt werden. Die Hämolyse erfolgt nur bei höheren Temperaturen (15—37° C). Läßt man eine Mischung von Immunkörper und Blut bei 0° stehen, so tritt wohl Bindung des Hämolysins mit den Zellen, aber keine Hämolyse ein. Diese erfolgt erst bei höherer Temperatur und kommt dadurch zustande, daß das vom Zwischenkörper an das Blutkörperchen herangebrachte Komplement nach Art eines Fermentes die eigentliche Auflösung des Stromas herbeiführt. Der Zwischenkörper ist nach *Ehrlich* dementsprechend mit zwei Gruppen ausgestattet zu denken, der auf die Blutzelle eingepaßten (zytophilen) und einer zweiten, mit Avidität zum Komplement ausgestatteten (komplementophilen) Gruppe.

Nach *Ehrlichs* Theorie sind die spezifischen Hämolysine aus den Hämolysinen des normalen Serums hervorgegangen. Die letzteren sind in Konstitution und Wirkungsweise den ersteren identisch. Hier zeigt sich am deutlichsten die Richtigkeit des von *Ehrlich* in seiner Theorie vertretenen Standpunktes, daß die Immunisierung und das mit ihr verbundene Auftreten spezifischer Substanzen zu den Vorgängen der Ernährungsphysiologie in außerordentlich nahen Beziehungen steht. In prägnanter Weise hat diese Vorgänge *Dieudonné* ausgedrückt, wenn er sagt: „Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bzw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfasssend als „Haptine" bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau die gleichen Eigenschaften wie die natürlich vor-

kommenden; durch die Immunisierung werden neue Substanzen nicht gebildet; diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden."

Opsonine und Bakteriotropine.

Die experimentelle Erforschung der Phagozytose-Vorgänge bei immunisierten Tieren ergab bald, daß die *Metschnikoff*sche Hypothese der „Stimuline", d. h. der die Phagozyten in spezifischer Weise zur Freßtätigkeit reizenden Stoffe, nicht aufrecht zu erhalten war. Denn es konnten keinerlei experimentelle Beweise dafür erbracht werden, daß solche spezifisch auf die Freßzellen einwirkenden Stoffe tatsächlich existieren. Das Studium der phagozytosebefördernden Stoffe, wie es namentlich von *Wright* und seinen Mitarbeitern *Leishman, Douglas, Bulloch, Hektoen* und *Dean* zuerst in die Wege geleitet wurde, wies vielmehr auf die Existenz spezifischer, im normalen Serum der Menschen und der Tiere vorhandener Substanzen hin, die nicht die Leukozyten zur Freßtätigkeit reizen, sondern nur die Bakterien so verändern, daß sie leichter von den Leukozyten gefressen werden. *Wright* beobachtete, daß die Bakterien sich menschlichen Leukozyten gegenüber im Reagenzglase sehr verschieden verhalten. Manche Arten werden ohne weiteres von Leukozyten aufgenommen, aber auch bei einer und derselben Art bestehen Unterschiede in dem Sinne, daß virulente Keime meistens von den Leukozyten selbst bei mehrstündigem Kontakt nicht aufgenommen werden, wohl aber avirulente. Setzt man dagegen einer Mischung von Leukozyten und Bakterien, in der keinerlei phagozytäre Vorgänge zutage treten, Serum normaler Menschen hinzu, so werden die Bakterien von den Leukozyten aufgenommen. Diese Stoffe hat *Wright* als „Opsonine" (opsono = ich bereite zur Mahlzeit vor) bezeichnet und zuerst eingehend studiert. Er wies vor allem nach, daß die Bakterien durch die Aufnahme der Opsonine in keiner Weise verändert werden. Auf die Wirksamkeit dieser labilen, durch Erhitzen auf 55—58° C zerstörbaren Stoffe führte *Wright* die Wirkung verschiedener Immunsera und die künstliche Immunität zurück. Ganz wie die Alexine *Buchners* sind diese „Normalopsonine" sehr empfindliche Körper. Schon einstündige Erwärmung auf 60° C zerstört sie, und sie lassen sich auch nicht längere Zeit, ohne Einbuße an ihrer Wirksamkeit zu erleiden, aufbewahren. Wie sich durch Absättigungsversuche normalen Serums mit verschiedenen Bakterienarten feststellen läßt, müssen wir eine Vielheit und zugleich eine Spezifizität der „Normalopsonine" annehmen. Diese Stoffe gleichen also auch hierin den Alexinen und ferner bezüglich der Spezifizität den Agglutininen und Ambozeptoren des normalen Serums, deren Vielheit durch *Hetsch* und *Lentz* nachgewiesen wurde. Bei Gesunden schwankt, offenbar in Abhängigkeit von den Mahlzeiten, die Menge der im Blute kreisenden Opsonine mit den Tageszeiten, aber nur in geringem Umfange. Bei künstlich immunisierten Menschen oder Tieren oder nach dem Überstehen von Infektionen läßt sich eine Anhäufung von Opsoninen im Blutserum nachweisen, wie sie bei normalem Serum nie gefunden wird. Auf diese Beobachtungen baute *Wright* seine bakteriotherapeutischen Versuche auf; er konstruierte eine Technik, um den opsonischen Titer oder Index des Blutes gegenüber den verschiedenen Infektionserregern zu bestimmen.

Eine Erweiterung erfuhren die *Wright*schen Befunde durch die Untersuchungen von *Neufeld,* der bei seinen Versuchen mit den „Immunopsoninen", wie die phagozytosebefördernden Substanzen der Immunsera im Gegensatz zu denen der normalen Sera genannt werden, die wichtige Tatsache feststellte, daß die „Immunopsonine" viel thermostabiler sind als die „Normalopsonine". Diese Beobachtung führte *Neufeld* dazu, anzunehmen, daß beide gleichartig wirkenden Stoffe in normalem Serum und Immunserum voneinander verschieden wären und er belegte die letzteren mit dem Namen „bakteriotrope Substanzen" oder „Bakteriotropine". Diese Bakteriotropine sind spezifisch und bereiten virulente Bakterien, die an sich von Leukozyten nicht aufgenommen werden, für die Phagozytose vor. Sie wirken nicht auf die Leukozyten, sondern werden nur von den Bakterien aufgenommen, zu denen sie spezifische Affinität im Sinne der *Ehrlich*schen Theorie haben. Das läßt sich durch Absättigungsversuche zeigen, wie sie von *Neufeld* und *Hüne* ausgeführt wurden. Versetzt man eine Aufschwemmung von an sich nicht phagozytablen virulenten Bakterien mit dem zugehörigen bakteriotropen Immunserum, läßt sie einige Zeit bei 37° C stehen, zentrifugiert und wäscht die Bakterien mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung, so werden die mit Serum beladenen Bakterien von hinzugesetzten frischen und gleichfalls gewaschenen Leukozyten sofort phagozytiert. Umgekehrt nehmen in gleicher Weise mit dem bakteriotropen Serum behandelte Leukozyten die Bakteriotropine ebensowenig auf, wie gewaschene Leukozyten immuner Tiere irgend welche erhöhte phagozytäre Fähigkeit, verglichen mit Leukozyten normaler Tiere, aufweisen. Die Leukozyten verschiedener Tierarten verhalten sich in dieser Beziehung ganz gleich und werden erst nach Behandlung der Bakterien mit dem bakteriotropen Immunserum befähigt die virulenten Bakterien zu fressen. Die Frage, an welche Teile des Bakterienprotoplasmas die Bakteriotropine verankert werden, ist noch nicht endgültig beantwortet; manche Erwägungen sprechen dafür, daß die zur Virulenz, d. h. der Fähigkeit der Mikroben sich im Tierkörper zu vermehren, in Beziehung stehenden Teile oder Rezeptoren des Bakteriums durch die Bakteriotropine getroffen werden. Es würde hiermit auch die Tatsache übereinstimmen, daß sich eine antiinfektiöse Immunität bei manchen Infektionen viel leichter mit virulenten als mit avirulenten oder wenig virulenten Mikroben erzielen läßt. Dies ist z. B. bei der Immunisierung mit Pneumokokken der Fall. Es liegt deshalb auch der Gedanke nahe, daß die Bakteriotropine mit den von *Bail* und seinen Mitarbeitern angenommenen Aggressinen der Bakterien sich verankern und so diese leukozytenfeindlichen Stoffe unwirksam machen. Es würden die Bakteriotropine dann also mit den *Bail*schen Antiaggressinen zu identifizieren sein, die ebenfalls indirekt wie die Bakteriotropine zur Auslösung phagozytärer Vorgänge innerhalb des Tierkörpers führen. Man könnte also ohne weiteres die durch Bakteriotropine im Reagenzglase und die von den Antiaggressinen im Tierkörper ermöglichten spezifisch-phagozytären Vorgänge, die so große Übereinstimmung aufweisen, als identische, auf denselben Stoffen der Immunsera beruhende Vorgänge betrachten und auch die aktive bakteriotrope Immunität mit der aktiven Antiaggressin-Immunität identifizieren, wenn nicht ein prinzipieller Unterschied bestände, den mit Nachdruck *Sobernheim* in seinem ausgezeichneten

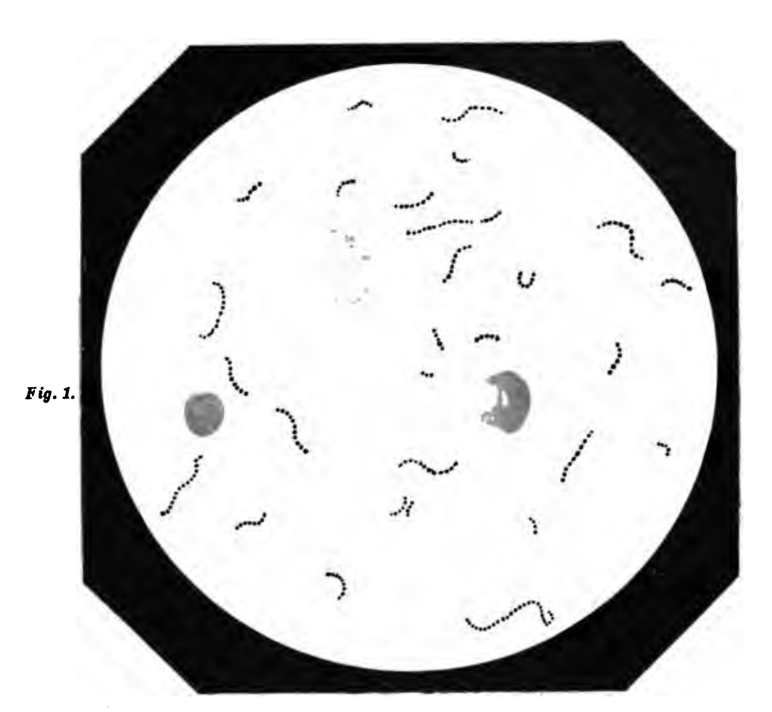
Aufsatz „Die Lehre von der Immunität" betont hat. Nach *Bail* ist zur Erzeugung der Aggressin-Immunität und zur Gewinnung der Antiaggressine eines Immunserums nämlich die Verwendung lebender virulenter Bakterien notwendig, während die Gewinnung der spezifischen Opsonine *Wrights* und der Bakteriotropine *Neufelds* auch leicht mit abgetöteten Bakterien gelingt. Es ist aus diesem Grunde nicht angängig, die Anti-Aggressine ohne weiteres mit den Bakteriotropinen zu identifizieren.

Aber auch mit anderen Immunkörpern, die häufig neben den Bakteriotropinen in spezifischen Immunseris vorhanden sind, dürfen die Bakteriotropine nicht identifiziert werden, namentlich sind sie von den bakteriolytischen Stoffen, den Ambozeptoren, zu trennen. *Neufeld* und *Hüne* haben darauf hingewiesen, daß in denjenigen Immunseris, die gleichzeitig bakteriolytisch und bakteriotrop wirken, der bakteriolytische und der bakteriotrope Titer stark differieren können. Von Wichtigkeit ist auch die Beobachtung *Neufelds,* daß eine Aktivierung von rein bakteriotrop wirkenden Serumarten, z. B. Pneumokokkenserum, nur mit Hilfe von lebenden Leukozyten gelingt. Es lassen sich keinerlei Stoffe aus den Leukozyten extrahieren, durch welche die Bakterien bei gleichzeitiger Anwendung des bakteriotropen Serums so vernichtet werden könnten, wie es in den lebenden Leukozyten unter dem Einflusse des bakteriotropen Serums geschieht. Das gleiche Verhalten tritt auch im lebenden Organismus ein, sodaß bei den rein bakteriotropen Immunseris der Gehalt an Schutzstoffen und Bakteriotropinen ganz oder fast ganz parallel geht. Es fehlen dann nur bakteriolytische Vorgänge im Tierkörper oder sie treten ganz zurück gegenüber der Wirkung der Bakteriotropine. Es gibt noch viele Forscher, z. B. *R. Pfeiffer* und seine Mitarbeiter, die trotz dieser Sachlage an der Ansicht festhalten, daß Ambozeptoren und Bakteriotropine identisch sind und daß es nur von der Bakterienart abhängt, ob die Bakterien in den freien Körperflüssigkeiten aufgelöst oder nur so weit verändert werden, daß sie von den Phagozyten aufgenommen werden können.

Zur Aufstellung einer neuen Immunitätstheorie reichen diese Beobachtungen aber noch nicht aus, vor allen Dingen deshalb nicht, weil die unter dem Einflusse der Bakteriotropine phagozytierten Keime keineswegs immer vernichtet werden. Es gelten hier also dieselben Einwände, die bereits gegen die *Metschnikoff*sche Phagozytenlehre geltend gemacht sind. Namentlich *Löhlein* hat nachgewiesen, daß Pestbazillen, Milzbrandbakterien und andere virulente Keime nach der Phagozytose aus den Leukozyten wieder frei werden und nun, ohne an ihrer Virulenz Einbuße erlitten zu haben, wieder ihre volle infektiöse Wirksamkeit entfalten können. *Gruber* hat eine exakte Erklärung für diese Phänomene gegeben, als er zeigte, daß die Bakterien, z. B. die Milzbrandbakterien, innerhalb des Tierkörpers und innerhalb der Zellen sowie auch im Reagenzglase sich mit einer schützenden Hülle umkleiden, die sie gegen die Phagozytose feit.

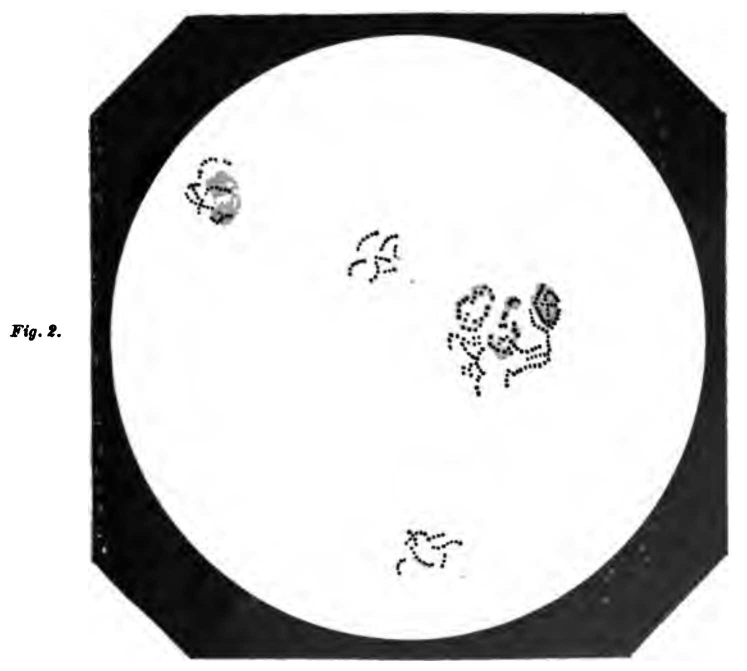
Die Wertbestimmung der bakteriotropen Sera wird von *Neufeld* so ausgeführt, daß abgestufte Mengen des Serums mit einer konstanten Menge der Bakterien und einer bestimmten Menge gewaschener Meerschweinchenleukozyten, die man aus dem Peritoneum dieser Tiere 24 Stunden nach Injektion von 1 *ccm* steriler Nährbouillon gewinnt, versetzt

Fig. 1.

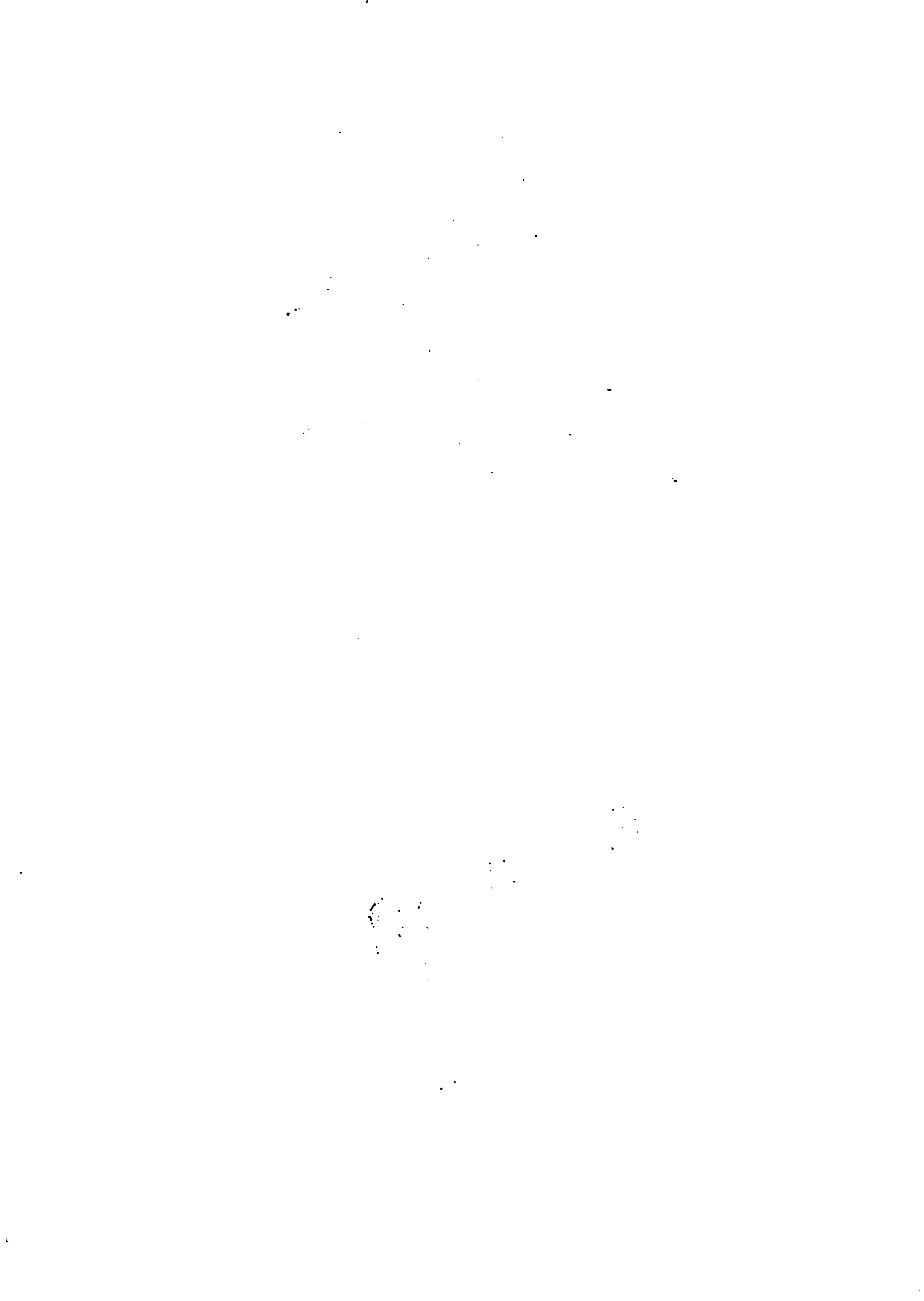


Opsoninversuch mit Streptokokken: negativ.

Fig. 2.



Opsoninversuch mit Streptokokken: positiv.



werden. Es wird dann diejenige Dosis der Serumverdünnung festgestellt, die gerade noch eine Phagozytose der Bakterien herbeiführt und diese Grenzdosis stellt den Titer dar.

Auf die Methoden der Titerbestimmung opsonischer Sera wird in dem Abschnitt: „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik" näher eingegangen werden.

Literatur.

Friedberger, Die bakteriziden Sera. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. 4, 1907.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1909.

Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, Thieme, 1903.

Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Fischer, 1902.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie. Jena, Fischer, 1902.

Sachs, Hämolysine und Zytotoxine des Blutserums. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immun.-Forschung von *Kraus & Levaditi.* Bd. 2, Jena, G. Fischer, 1909.

v. Dungern, Die Antikörper. Jena, Fischer, 1903.

Dönitz, Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 4, 1904.

Neufeld, Opsonine und Bakteriotropine. Handb. d. pathog. Mikroorg., Nachtr.-Bd. 2, 1909.

Wright & Douglas, Proceedings royal Society, London, t. 72—74, 1903—1904.

Neufeld & Rimpau, Deutsche med. Wochenschr., 1904. Zeitschr. f. Hyg., 1905.

Gruber & Futaki, Münchener med. Wochenschr., 1906 und 1907.

Löhlein, Ann. *Pasteur,* 1905 und 1906. Centralbl. f. Bakt., 1906.

Sauerbeck, Ergebnisse der allgem. Pathologie usw. von *Lubarsch & Ostertag.* Wiesbaden, Bergmann, 1907.

Neufeld & Hüne, Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt, 1907.

Bail, Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52 und 53.

Löhlein, Münchener med. Wochenschr., 1907.

Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand,* Bd. 1. Leizig, S. Hirzel, 1909.

10. VORLESUNG.

Agglutinine.

Geschichtliches und Allgemeines.

Die Agglutinine sind als besondere Stoffe im Immunserum im Jahre 1896 von *Gruber & Durham* entdeckt und nur wenige Tage später auch von *Pfeiffer* und *Kolle* beschrieben worden. Wenn auch bereits früher von anderen Autoren bei dem Arbeiten mit spezifischen Serumarten Erscheinungen beobachtet worden waren, die nach unseren heutigen Kenntnissen zweifellos als Agglutinationsvorgänge aufzufassen sind, so gebührt doch den genannten Forschern das Verdienst, die von ihnen gesehene Zusammenballung von Bakterien unter dem Einflusse der homologen Immunsera als spezifische Immunitätsreaktion erkannt zu haben. Als *Widal* einige Monate später berichtete, daß das Blutserum Typhuskranker in höheren Verdünnungen auf Typhusbakterien spezifisch agglutinierend wirke und daß diese Erscheinung zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose mit größtem Vorteil verwendet werden könne, wurde die Bedeutung des Agglutinationsphänomens für die Frühdiagnostik von den Klinikern sehr bald allerseits anerkannt. Durch zahlreiche Untersuchung vieler hervorragender Forscher über die Wirkungsweise der Agglutinine sind wir heute, wenn auch einige speziellere Fragen noch der endgültigen Lösung harren, über das Wesen des Agglutinationsprozesses hinreichend orientiert und wissen, daß wir in den spezifischen Agglutininen unentbehrliche Hilfsmittel haben, die uns einerseits die Differenzierung nahestehender Bakterienarten voneinander ermöglichen und uns andrerseits auf dem Wege der retrospektiven Diagnostik häufig in den Stand setzen, in dunklen Krankheitsfällen die ätiologische Bedeutung der mutmaßlichen Infektionserreger zu beweisen.

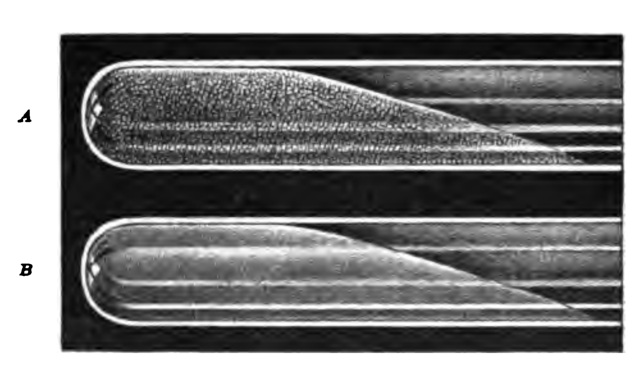
Agglutinationsphänomen.

Das Agglutinationsphänomen besteht darin, daß in Bakterienaufschwemmungen beim Zusatz wirksamer Verdünnungen eines für die verwendete Bakterienart spezifischen Immunserums eine Zusammenballung der Bakterien eintritt. Wenn man den Vorgang beispielsweise bei Choleravibrionen unter dem Mikroskop beobachtet, dann sieht man, daß unmittelbar nach der Beigabe des Choleraserums die Choleravibrionen ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu kleineren, allmählich immer größer werdenden Häufchen zusammenlegen. Anfangs sieht man zwischen den einzelnen Häufchen hier und da noch bewegliche Vibrionen. Diese treten bald an ein Häufchen heran und können sich dann nicht mehr trennen. Sie führen schlängelnde Bewegungen aus, die sich eventuell dem

ganzen Haufen mitteilen; es sieht aus, als ob sie sich loszureißen versuchten. Bald hören auch diese Bewegungen auf und das hinzugetretene Bakterium liegt still und mit den anderen eng verbunden da. Diese Häufchenbildung, die also bis zu einem gewissen Grade ein fortschreitender Prozeß ist, hat zu der Bezeichnung „Agglutination" (= Verklebung) oder „Agglomeration" geführt. Im hängenden Tropfen ist das Bild agglutinierter Bakterien sehr typisch, man hat es sehr treffend mit demjenigen von Inseln eines Archipelagus verglichen (s. Tafel **9**, *Fig. 1*).

Wenn man im Reagenzglas Bakterien in einer wirksamen Verdünnung spezifischen Serums gleichmäßig verteilt, so sieht man mit dem bloßen Auge die Zusammenballung eintreten. Ganz ähnlich wie bei der Bildung von Niederschlägen in chemischen Lösungen tritt auch hier ein mehr oder minder feinflockiger Niederschlag auf, der bei Betrachtung der Aufschwemmung gegen einen dunklen Hintergrund leicht erkannt werden kann (Fig. 27). Hat das Röhrchen längere Zeit gestanden, so

Fig. 27.



Makroskopische Agglutinationsprobe im Reagenzglase.
A: positive Agglutination. *B*: Kontrollprobe: negativ.

haben sich die vorher eine homogene Aufschwemmung bildenden Bakterien am Boden des Röhrchens abgesetzt und die darüberstehende Flüssigkeit ist klar geworden. Schüttelt man den Bodensatz auf, so bleiben die Häufchen als solche bestehen, während in einem Kontrollröhrchen, in dem sich nicht agglutinierte Bakterien bei langem Stehen lediglich infolge ihrer Schwere abgesetzt haben, durch Aufschütteln sofort wieder eine gleichmäßige Trübung der Aufschwemmung entsteht. Bei hoher Agglutinationskraft der Serumverdünnung gelingt es überhaupt nicht eine homogene Aufschwemmung herzustellen; es bilden sich hier sofort beim Verreiben Klümpchen, die sich auch bei stärkstem Schütteln nicht verteilen lassen.

Je nach der Wirksamkeit der verwendeten Serumverdünnungen tritt also das Agglutinationsphänomen schnell oder langsam ein. Wenn man mit schwach wirksamem Serum arbeitet oder mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen eines hochwertigen Serums, dann erfolgt deutliche Zusammenballung erst nach längerer Zeit, etwa nach 1 Stunde, und auch dann nur, wenn die Aufschwemmung in den 37°-

Brutschrank verbracht wird. Denn wie alle chemischen Prozesse geht die Agglutination, die auch auf einer Art chemischer Bindung beruht, in der Wärme schneller vor sich als in der Kälte. Bei unbeweglichen Bakterienarten tritt die Agglutination im allgemeinen langsamer ein. Man muß hier durch längeres Schütteln den Bakterien Gelegenheit geben aneinander zu kommen, wie dies den beweglichen Arten infolge ihrer Eigenbewegung leichter gelingt. Ebenso ist es bei Kokken. Wie wir später sehen werden, ist auch die Agglutinabilität verschiedener Stämme einer und derselben Bakterienart keineswegs immer gleich. Bei Typhusbazillen und Meningokokken gibt es beispielsweise schwer agglutinable Stämme, bei denen ein positiver Ausfall der Reaktion erst deutlich wird, wenn die Röhrchen 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 50—55° C gehalten wurden.

Durch den Agglutinationsprozeß werden die Bakterien zwar geschädigt, indem sie z. B. ihre Beweglichkeit verlieren, aber sie bleiben entwicklungsfähig. Züchtungsversuche auf Agarplatten ergeben, daß die agglutinierten Bakterien zum weitaus größten Teile nicht abgetötet sind.

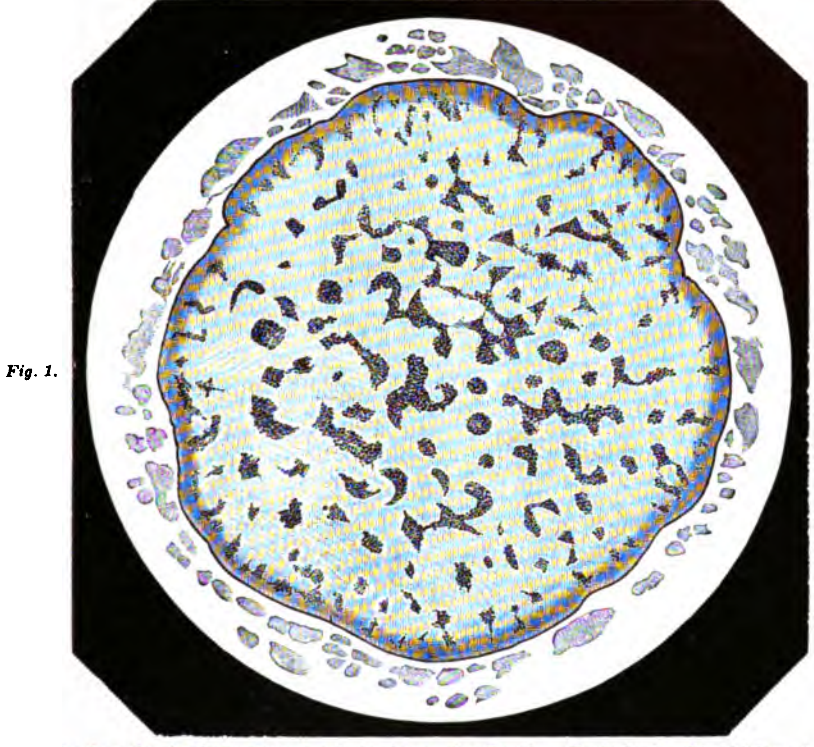
Die Beobachtung des Agglutinationsphänomens geschieht am zweckmäßigsten durch makroskopische Betrachtung der Bakterienaufschwemmungen, die in Reagenzröhrchen gebracht und eine bestimmte Zeit bei 37° oder 50° C gehalten werden. Auf die genauere Methodik der Agglutinationsversuche soll im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik" näher eingegangen werden.

Wachstum der Bakterien in agglutinierendem Serum.

Wenn man Bakterien in Bouillonverdünnungen ihnen homologer Immunsera wachsen läßt, so tritt die Wirkung des agglutinierenden Serums derart in Erscheinung, daß die Bakterien nicht in der ganzen Flüssigkeit gleichmäßig verteilt wachsen, sondern daß auch hier deutliche Haufenbildung erfolgt. Eine derartige Kultur sieht aus wie eine in gewöhnlicher Bouillon gezüchtete, die nach der Bebrütung mit agglutinierendem Serum versetzt wird und dann das Agglutinationsphänomen aufweist. Bei Pneumokokken kommt es hierbei zur Entwicklung langer Kettenverbände. Die Bildung von längeren Ketten läßt sich mitunter auch bei Bazillen beobachten und ist unter dem Namen der „Fadenreaktion" bekannt. In diesem Falle legen sich die Bakterien nicht regellos wie bei der gewöhnlichen Agglutination aneinander, sondern sie verkleben mit ihren Enden. Durch die Bildung von Winkeln an den Vereinigungsstellen und durch weitere Anlagerungen beim Wachstum entstehen dann netzartige Bilder; die Bakterien erscheinen als lange Fäden, in denen jedoch bei genauerer Untersuchung die Trennungslinien zwischen den einzelnen Kettengliedern deutlich hervortreten.

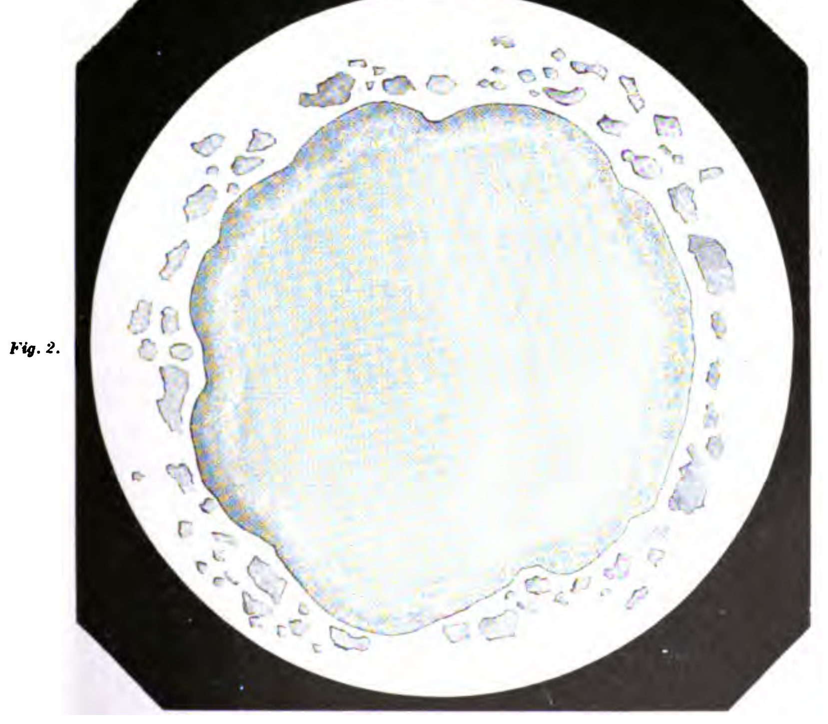
Das Agglutinationsphänomen läßt sich also, wie *Sobernheim* hervorhebt, in zwei Teile zerlegen, in die Immobilisierung, von *Pfeiffer* und *Kolle* auch als Paralysinwirkung bezeichnet, und die Agglomeration. Diese voneinander sicher verschiedenen Prozesse wirken bei fast allen agglutinierenden Seris zusammen, wenn sie auch nicht immer parallel gehen. Es gibt Immunsera, die fast momentan die Bakterien unbeweglich machen, aber erst nach längerer Zeit, oft erst nach 1—3 Stunden, zu Haufenbildung bringen. Auch das Umgekehrte läßt sich beobachten. Cholera- und Typhusbakterien werden z. B. durch die zugehörigen hochwertig agglutinierenden Sera fast momentan verklumpt, ohne daß

Fig. 1.

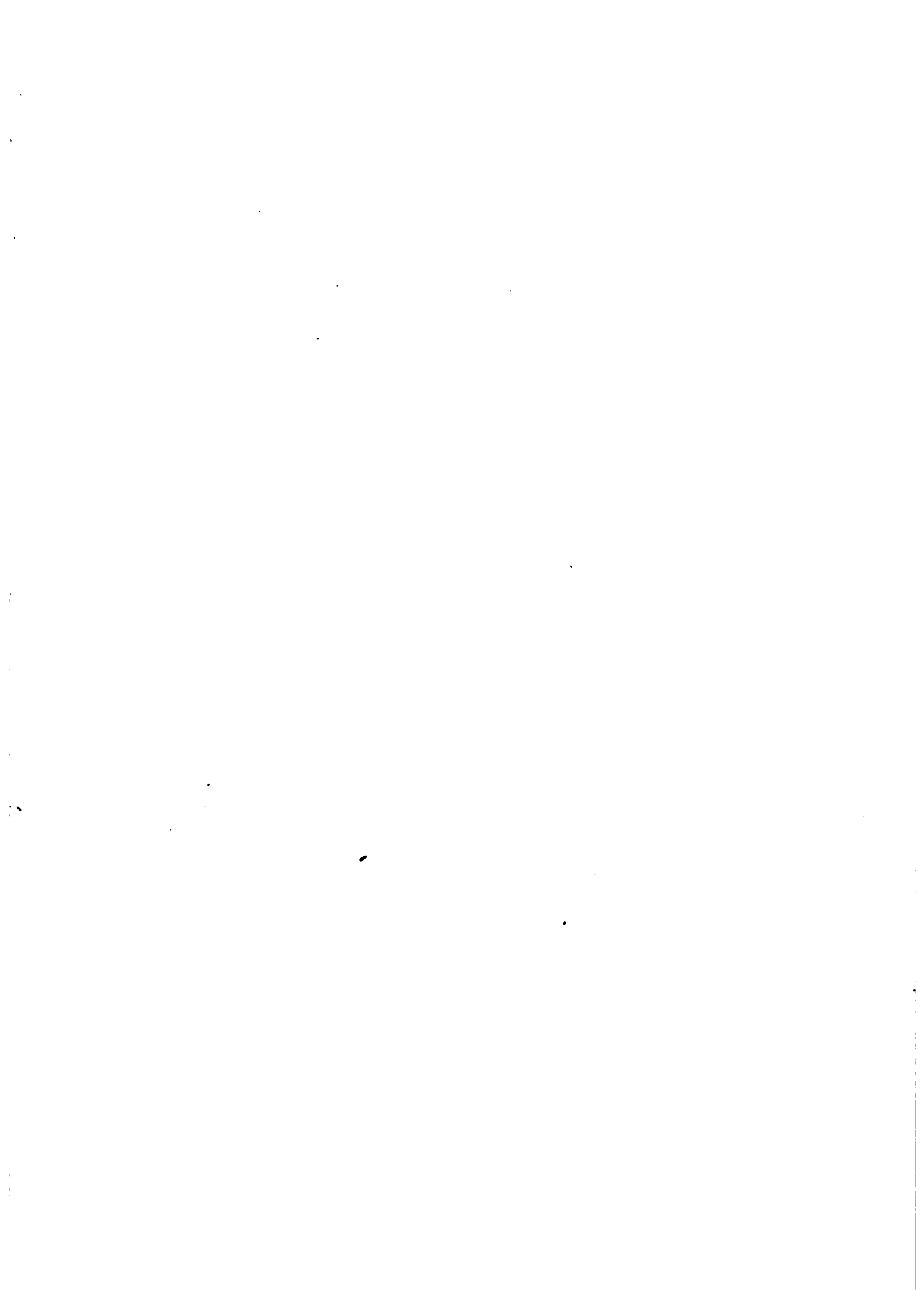


Orientierender Agglutinationsversuch im hängenden Tropfen. Typische Häufchenbildung bei schwacher Vergrößerung. Zeiss A. A. Okular 4.

Fig. 2.



Orientierender Agglutinationsversuch im hängenden Tropfen. Kontrolle mit normalem Serum. Schwache Vergrößerung. Zeiss A. A. Okular 4.



die Bewegung der einzelnen Individuen und der Haufen wesentlich vermindert wäre.

Wesen des Agglutinationsprozesses.

Zum Zustandekommen des Agglutinationsphänomens ist die Verbindung des Agglutinins, das im spezifischen Serum enthalten ist, mit der agglutinablen Substanz der Bakterienleiber nötig.

Was zunächst das Agglutinin betrifft, so ist dieses ein eiweißartiger Körper, der im Blute des immunisierten Tieres als spezifisches Produkt der bei der Vorbehandlung verwendeten Bakterien auftritt. Es besteht, wie *Eisenberg, Volk, Bail* u. a. zeigten, aus einer haptophoren Gruppe, welche die Bindung besorgt, und einer Funktionsgruppe, welche die Zusammenballung bewirkt und daher auch „agglutinophore" oder zymophore Gruppe genannt wird (Taf. 4, *Fig. b*). Die Agglutinine sind gegen äußere Einflüsse, namentlich gegen Licht, Fäulnis und Austrocknung nicht sehr widerstandsfähig. Erhitzen auf 55—60° schädigt sie zwar nicht wesentlich, aber durch Temperaturen von 65—70° werden sie zerstört. Gegen Einwirkung von Säuren sind sie besonders empfindlich. Chamberlandfilter halten die Agglutinine teilweise zurück, ebenso sind letztere durch tierische Häute nicht dialysierbar. Wenn agglutinierende Sera in flüssigem, besonders aber in verdünntem Zustande lange Zeit aufbewahrt werden, dann werden die Agglutinine zerstört. Dagegen sind sie in getrocknetem Zustande, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt, sehr lange haltbar, ohne daß eine Dissoziation eintritt. Flüssige Sera muß man mit 10% einer Karbolglyzerinlösung (Acid. carbol. 5·5, Glyzerin 20·0, Aq. dest. āā 100·0) versetzen.

Über die genauere chemische Natur der Agglutinine ist noch nichts bekannt, da sie bisher aus dem Blutserum nicht rein dargestellt werden konnten. Durch Ammoniumsulfat werden sie, ebenso wie andere spezifische Antikörper, zum größten Teile mit den als „Globuline" bezeichneten Eiweißstoffen des Serums ausgefällt.

Auch die agglutinable Substanz der Bakterien besteht aus einer haptophoren Gruppe, die sich mit der gleichnamigen Gruppe des Agglutinins verbindet, und einer anderen Gruppe, auf welche die Funktionsgruppe des Agglutinins einwirkt.

Die agglutinable Substanz, also der Inhalt der Bakterienzelle ist keineswegs eine konstante Größe bei den Agglutinationsreaktionen von Bakterien einer und derselben Art. Vielmehr treten die allergrößten Unterschiede unter Bakterienstämmen gleicher Art zutage, auch wenn diese frisch aus dem Tier- und Menschenkörper gezüchtet worden sind. Die Ursachen dieser Erscheinung sind uns noch nicht bekannt. Wir wissen also noch nicht, weshalb es schwer-, leicht- und inagglutinable Typhus-, Paratyphus-usw.-Stämme gibt. Das Nährmedium und die äußeren Bedingungen, unter denen die Bakterien gehalten werden, sind jedenfalls von Einfluß auf deren Agglutinabilität, wie *Kirstein* zeigte. *de Rossi* fand ferner, daß vorherige Erhitzung von gut agglutinablen Bakterienkulturen auf 70—80° C die Agglutinabilität stark vermindert und zerstört, daß aber Erwärmung der meisten Bakterienkulturen auf 60 bis 65° C die Agglutinabilität erhöht. Hält man Mischungen von Bakterien mit dem homologen Immunserum bei Temperaturen von 45—55° C, so verläuft das Phänomen der Agglutination viel rascher als bei 37° C. Werden Bakterien in dem homologen Immunserum längere Zeit ge-

züchtet, so verlieren sie nach und nach die Agglutinabilität, sie werden „serumfest". Nach den Untersuchungen von *P. Th. Müller* beruht die Bildung dieser serumfesten Stämme auf dem Schwund von Rezeptoren für die haptophore Gruppe des Agglutinins. Solche künstlich serumfest gemachten Bakterienstämme verlieren nämlich auch die Fähigkeit, Agglutinin zu binden.

Daß tatsächlich eine Bindung des Agglutinins durch die agglutinable Substanz der Bakterien eintritt, läßt sich dadurch beweisen, daß eine Serumverdünnung, die bereits einmal Bakterien zur Agglutination gebracht hat, nach der Trennung von letzteren durch Abzentrifugieren auf neu eingesäte Bakterien nicht mehr agglutinierend wirkt.

Die mit quantitativ abgestuften Mengen des agglutinierenden Serums und gleichbleibender Menge der Bakterien angesetzten Reihen verlaufen in der Regel so, daß die Agglutination um so stärker erfolgt, je mehr Agglutinine vorhanden sind, d. h. also am stärksten bei den großen Serumgaben. Es kommt aber gelegentlich zur Beobachtung, daß Reihen in dem Sinne unregelmäßig verlaufen, daß ein Optimum der Wirkung bei bestimmten Konzentrationen des Serums in bezug auf die agglutinable Substanz vorhanden ist.

Wenn ein agglutinierendes Serum mit Säuren behandelt oder auf 65° erhitzt wird, so verliert es seine agglutinierende Wirkung; es ist dann die agglutinophore Gruppe des Agglutinins zerstört. Die haptophore Gruppe, die im Gegensatz zu der letzteren stabil ist, bleibt erhalten und es kommt demnach wohl noch zu einer Bindung der eingeführten Bakterien, nicht aber zu einer sichtbaren Verklumpung. Derartig veränderte Agglutinine nennt man „Agglutinoide". Sie entstehen meist spontan in lange aufbewahrtem, flüssigem Serum infolge Zugrundegehens der Funktionsgruppe.

Ein seiner agglutinophoren Gruppe beraubtes Serum läßt sich nicht wieder, z. B. durch Zusatz von Komplementen, völlig wirksam machen. Nur gewissen agglutinoidhaltigen Seris scheint durch normales Kaninchenserum ihre volle Wirksamkeit wiedergegeben werden zu können, vielleicht durch Ablenkung der Agglutinoide, wie *Owerda* annimmt. Durch chemische Eingriffe, wie Digerieren mit Natronlauge oder Schwefelsäure *(Trommsdorf)* und physikalische Einwirkungen, wie Erwärmen auf 80° C *(Hahn)* lassen sich die Agglutinine wieder von den agglutinierten Bakterien trennen, sodaß sie, die eben noch völlig gebunden waren, nunmehr wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Eine große Rolle beim Agglutinationsprozeß spielt, wie *Bordet* und *Joos* fanden, das Kochsalz. Bei völliger Abwesenheit von Kochsalz, das sich durch Dialysierung entfernen läßt, bleibt jede Agglutination aus, die sofort nach Zusatz von Kochsalz erfolgt. Die zur Agglutination notwendigen Mengen von Kochsalz sind klein und können, wie *Friedberger* zeigte, auch durch andere Salze, z. B. Kaliumbiphosphat oder durch Kohlehydrate, z. B. Traubenzucker, ersetzt werden. Wichtig für das Wesen der Agglutination ist ferner die Tatsache, daß die Bakterien in salzfreien Medien zwar nicht agglutiniert werden, aber das Agglutinin zu binden vermögen.

Auf Grund aller dieser Tatsachen wird von manchen Forschern, *(Landsteiner, Porges, Neisser* und *Friedemann, Kraus)* die Ansicht ver-

treten, daß die Agglutination ein Analogon der Ausflockungserscheinung der Kolloide und speziell der Eiweißkörper sei. Die Bindung von Agglutinin und agglutinablen Substanzen ist eine Bindung im Sinne von *Ehrlichs* Theorie, aber die eigentliche Agglutination würde hiernach als ein Ausflockungsphänomen im Sinne der Kolloidreaktion (Ausflockung der Eiweißkörper in kolloidalen Lösungen) aufzufassen sein.

Auftreten der Agglutinine im Blut.

Fragen wir uns nun, unter welchen Verhältnissen spezifische Agglutinine im Blutserum des menschlichen oder tierischen Organismus auftreten und was sie zu bedeuten haben!

Auf künstliche Weise können wir im Serum von Tieren dadurch Agglutininbildung hervorrufen, daß wir diese mit Kulturen einer bestimmten Bakterienart vorbehandeln. Nicht nur die lebenden Bakterien lösen die Bildung dieser Antikörper aus, sondern auch die durch Erhitzen oder durch Zusatz von Chloroform oder Formalin abgetöteten Kulturen, ja sogar zertrümmerte oder autolysierte Bakterien erzeugen noch Agglutinine. Auch die Art der Vorbehandlung kann verschieden sein: es entstehen Agglutinine bei subkutaner, intravenöser, intraperitonealer Infektion, ferner bei Verbringung des Materials in die vordere Augenkammer, bei dessen Verreibung auf der rasierten Bauchhaut (kutane Infektion) und bei Verfütterung (Infektion per os). Am sichersten und schnellsten lassen sich größere Agglutininmengen im Blut erzielen durch intravenöse Injektion steigender Dosen der Bakterienkultur, die in Zwischenräumen von etwa 10—12 Tagen einander folgen. Wenn hochwertig agglutinierende Sera hergestellt werden sollen — und solche gebrauchen wir zu diagnostischen Zwecken, wenn es sich darum handelt, einander nahestehende Bakterienarten sicher und schnell zu differenzieren —, dann müssen die Tiere eine größere Anzahl Injektionen erhalten, und zwar muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis ihr Serum einen Agglutinationstiter von etwa 1 : 5000—1 : 10000 hat. Unter Agglutinationstiter verstehen wir diejenige geringste Menge des Serums, die, in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung verteilt, eben noch ausreicht, um 2 *mg* eingebrachter 24stündiger Agarkulturmasse der homologen Bakterienart zur Agglutination zu bringen. Die Wertbestimmung werden wir später bei Besprechung der Methodik der Agglutinationsversuche kennen lernen.

Gewinnung agglutinierender Sera bei Tieren.

Zur Herstellung agglutinierender Sera wählt man von den kleineren Versuchstieren besonders gern Kaninchen, weil deren Normalserum den meisten Bakterienarten gegenüber keine nennenswerten Agglutinationswirkungen aufweist. Es genügen hier beispielsweise zur Erzielung brauchbarer Cholera- oder Typhussera mit einem Titer von 1 : 5000 bis 1 : 10000 3—4 intravenöse Injektionen von 1, 2, 3 und 5 Ösen abgetöteter Agarkultur in Zwischenräumen von etwa 8—10 Tagen. Sehr empfehlenswert ist auch die von *Fornet* und *Tsuzuki* empfohlene Methode der Schnellimmunisierung. Es werden den Kaninchen intravenös an drei aufeinanderfolgenden Tagen 4 Ösen, 8 Ösen und 12 Ösen abgetöteter Bakterien eingespritzt. Wegen der hierbei leicht eintretenden Tierverluste müssen stets mehrere Tiere (4—6) benutzt werden. Die bei dieser forcierten Immunisierung überlebenden Tiere geben am 12.—18. Tage nach der letzten Injektion ein sehr wirksames Serum. Zur Gewinnung größerer Mengen Serum muß man Pferde oder Esel

immunisieren. Man kann ihnen, wenn man sich durch eine Probeentnahme überzeugt hat, daß das Serum einen brauchbaren Titer hat, unbedenklich bis zu 3 oder 4 *l* Blut aus der Halsvene entziehen; die Tiere erholen sich ziemlich schnell und können dann weiter behandelt werden. Diese Tierarten vertragen auch die intravenösen Injektionen besonders gut. Die Immunisierung eines Pferdes zwecks Gewinnung hochwertigen Cholera- oder Typhusserums würde sich etwa folgendermaßen gestalten. Zunächst erhält das Tier 1 Agarkultur abgetötet (d. h. die Kulturmasse eines gut bewachsenen Agarröhrchens, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch vorsichtige Erhitzung abgetötet wird) intravenös, nach 12 Tagen 2 Kulturen, nach abermals 10—12 Tagen 3 Kulturen, wiederum nach 12 Tagen 5 Kulturen und eventuell später noch 8 Kulturen abgetötet intravenös. Schon nach der zweiten Injektion ist meist ein Agglutinationstiter von 1 : 1000, nach der vierten oder fünften ein solcher von 1 : 5000 bis 1 : 10000 erreicht.

Die Steigerung der Agglutininwerte folgt nicht unmittelbar den einzelnen Injektionen, sondern es vergehen immer erst etwa 7—10 Tage, bis sie vollkommen in Erscheinung tritt. Bei fortschreitender Immunisierung kann man vielleicht auch einmal, wenn die Blutentnahme zu früh erfolgte, geringere Agglutinationswerte finden, als sie schon nach einer früheren Injektion erzielt waren. Diese Erscheinungen hat man sich so zu erklären, daß der immunisierte Organismus zur fertigen Bildung der infolge der Bakterieneinverleibung auftretenden Antikörper eine gewisse Zeit nötig hat oder, um im Bilde der *Ehrlich*schen Theorie zu sprechen: wenn die Seitenketten noch nicht völlig in das zirkulierende Blut abgestoßen sind, dann können in letzterem bei frühzeitiger Entnahme geringere Mengen von Antikörpern deshalb gefunden werden, weil die frei zirkulierenden Agglutinine noch durch die injizierten Bakterien gebunden sind („negative Phase", vgl. S. 99).

Auftreten von Agglutininen bei Rekonvaleszenten.

Ebenso wie im Körper künstlich immunisierter Tiere werden auch im Menschen, der bestimmte Infektionskrankheiten überstanden hat, spezifische Agglutinine für die Erreger dieser Krankheit gebildet. Sie treten hier zwar nicht so regelmäßig und nicht in so großen Mengen auf, wie bei dem planmäßig mit intravenösen Injektionen vorbehandelten Tier, lassen sich aber immerhin für die klinische Diagnose der Krankheit vielfach mit Vorteil verwerten. Wir werden bei der Besprechung der einzelnen Infektionskrankheiten ausführlicher auf die diagnostische Bedeutung der in Kranken- bzw. Rekonvaleszenten-Seris enthaltenen Agglutinine eingehen.

Erklärung des Agglutinationsvorganges.

Zur Erklärung des Agglutinationsvorganges sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. *Gruber* nahm an, daß beim Einbringen von Bakterien in ein ihnen homologes Immunserum durch die spezifischen Antikörper eine Aufquellung der Bakterienhüllen bewirkt würde und daß infolge der gleichzeitig entstehenden Klebrigkeit die einzelnen Bakterien miteinander verkleben und zu Boden sinken müßten. *Bordet* zog physikalische Vorgänge zur Erklärung des Phänomens heran. Er stützte sich dabei auf die Erfahrung, daß eine Agglutination nicht nur bei lebenden Bakterien, sondern auch bei toten Bakterienleibern und bei zelligen Gebilden des Organismus, den Blutkörperchen usw., beobachtet werden kann. Nach seiner Ansicht sind Veränderungen der mo-

lekularen Attraktion zwischen Bakterien und der umgebenden Flüssigkeit das ausschlaggebende Moment, ähnlich etwa wie schon durch geringfügige Einflüsse in einer Lösung Niederschläge von chemischen Stoffen hervorgerufen werden können, die vorher in dieser gelöst enthalten sind. *Kraus* nimmt an, daß durch die von ihm näher studierten „Präzipitine“ die Bakterien mechanisch niedergerissen würden und daß hierdurch der Vorgang der Agglutination zu erklären sei. *Paltauf* tritt dieser Theorie bei, allerdings mit der ergänzenden Annahme, daß die Bakterien sich sekundär aktiv an dem Agglutinationsvorgang beteiligen. Die Niederschläge sollen hiernach die Zentren der Gerinnsel bilden, durch welche die Bakterien umschlossen und aneinander gekettet werden.

Alle diese Hypothesen und verschiedene andere, die sich mehr oder weniger an sie anlehnen, sind nicht imstande das Wesen des Agglutinationsvorganges so zu erklären, daß man sie zur Grundlage einer sicheren und alles erschöpfenden Theorie über das Zustandekommen des Agglutinationsprozesses machen könnte. *Grubers* Anschauungen können deswegen nicht maßgebend sein, weil selbst bei genauester Untersuchung, wie bereits erwähnt, keinerlei Veränderungen in der Form und der Färbbarkeit agglutinierter Bakterien gefunden wurden; die *Kraus*sche Hypothese muß ebenfalls fallen gelassen werden, denn wir wissen heute, daß die Agglutinine und Präzipitine keineswegs identische Stoffe sind. Agglutinierende Sera lassen sich durch Erwärmen auf 50° C ihrer präzipitierenden Eigenschaften völlig berauben, ohne daß die Agglutinationskraft wesentlich abgeschwächt wird. Das eine scheint aber festzustehen, daß der Agglutinationsprozeß in den chemisch-physikalischen Vorgängen der Niederschlagsbildung in chemischen Lösungen bei Zusatz von Chemikalien viele Analogien besitzt und mit der Präzipitation in engem Zusammenhange steht. Dafür spricht auch der Umstand, daß nicht nur Präzipitine und Agglutinine, sondern auch präzipitable und agglutinable Substanz in ihrem Bau fast völlig übereinstimmen.

Spezifizität der Agglutinine.

Die Frage, ob die Agglutinine als spezifische Körper anzusehen sind, ist zu bejahen. Zwar kommen auch fast jedem normalen Serum in stärkeren Konzentrationen gewisse agglutinierende Wirkungen zu und auch bei spezifischen Seris wird, wie wir noch sehen werden, mitunter neben der Agglutination der homologen Bakterien eine Mitbeeinflussung nahe verwandter Arten beobachtet — aber alle diese Tatsachen können der spezifischen Bedeutung der Agglutinine keinen Abbruch tun. Man muß immer im Auge behalten, daß hier die quantitativen Verhältnisse ausschlaggebend sind. Wenn Typhusbazillen von einem normalen Pferdeserum bis zur Verdünnung 1 : 20 oder 1 : 50 agglutiniert werden, so kann dieser Umstand nicht die Brauchbarkeit der Reaktion schmälern, wenn ein spezifisches Typhusserum noch in 5000- oder 10 000facher Verdünnung auf die gleiche Bakterienart wirksam ist, und ebenso wird die Spezifizität praktisch nicht dadurch in Frage gestellt, daß ein solches Typhusserum diesen oder jenen typhusähnlichen Bazillus bis zu einer Verdünnung von 1 : 100 oder 1 : 200 agglutiniert. In erster Linie sind immer die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des Serums zu berücksichtigen, d. h. man muß die Sera in ihrer Wirkung den einzelnen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterienarten gegenüber genau austitrieren.

Das Vorkommen von Agglutininen im normalen Serum kann man sich nach *Ehrlichs* Seitenkettentheorie derart erklären, daß das betreffende Tier in irgend einem Zellkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, die zu den agglutinierten Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben und daß schon in das normale Blut ein gewisser Überschuß der Seitenketten abgestoßen wird. Es ist also gewissermaßen eine Vielheit derartiger „Normalagglutinine" vorgebildet. Nach den Untersuchungen von *Pfeiffer, Kolle, Gotschlich, Hetsch, Otto, Bürgi* u. a. weisen die normalen Sera der verschiedenen Tierarten erhebliche Unterschiede im Gehalte an Agglutininen auf. *Bürgi* hat zahlreiche Bakterienarten mit den verschiedensten Normal-Tierseris geprüft und konnte hierbei beobachten, daß ein Serum, das für eine Bakterienart viele Agglutinine besitzt, diese auch für andere in gleichem Maße aufweist. Wenn nun ein Tier mit einer bestimmten Bakterienart planmäßig längere Zeit vorbehandelt wird, dann werden nur diejenigen Rezeptoren zu besonderer Tätigkeit angeregt, die für jene Bakterien passende Gruppen aufweisen, und es kommt infolgedessen zur Bildung großer Mengen der homologen Antikörper, die nunmehr „Immunagglutinine" genannt werden. Das Immunagglutinin besteht also aus einem „Hauptagglutinin", das den spezifischen Rezeptoren des zur Vorbehandlung benutzten Bakteriums entspricht, und zahlreichen „Partialagglutininen" *(Wassermann)*, die den verschiedenen, nur in geringer Menge vorhandenen gemeinsamen Rezeptoren für andere Bakterienarten entsprechen. Die Normalagglutinine unterliegen ebenso wie die Immunagglutinine spezifischen Bindungsgesetzen. Wenn man in ein Normalserum, das in stärkerer Konzentration gleichzeitig Cholera- und Typhusbazillen agglutiniert, größere Mengen von Typhusbazillen einsät, so wird es, nachdem der agglutinierte Bodensatz abzentrifugiert ist, nicht mehr auf Typhusbazillen, wohl aber auf Choleravibrionen agglutinierend wirken. Die Typhusbazillen haben somit ihr Agglutinin der Serumverdünnung entzogen.

Gruppenagglutination.

Nun kommt es vor, daß Immunsera nicht nur diejenigen Mikroorganismen agglutinieren, mit denen das betreffende Tier vorbehandelt wurde, sondern bis zu einem gewissen Grade auch andere Bakterienarten, die jenem im System nahestehen. Diese Erscheinung, die besonders häufig bei der Typhus-Coli-Gruppe beobachtet wird, hat man als Familien- oder Gruppenagglutination bezeichnet. Sie wird dadurch erklärt, daß manche nahe verwandte Bakterienarten einige analog gebaute Gruppen besitzen, auf welche die Agglutinine der einzelnen Art stellenweise passen. Es sind also hier außer dem Hauptagglutinin auch gewisse Neben- oder Partialagglutinine durch den Immunisierungsvorgang gesteigert worden.

Bei dem Arbeiten mit tierischen Immunseris werden sich, wie bereits erwähnt, störende Einflüsse durch Gruppenreaktionen wohl stets vermeiden lassen, wenn man nur hochwertige, durch Immunisierung mit einem Stamm hergestellte Sera benutzt und deren Wirksamkeit den differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterien gegenüber unter Befolgung der nötigen Kautelen (Kontrollproben) genau quantitativ bis zur Titergrenze prüft. Bei der Prüfung menschlicher Sera auf ihre Agglutinationswirkungen muß man allerdings immer mit derartigen Störungen rechnen. Es kann da die Frage, ob eine Mischinfektion — beispielsweise durch Typhus- und Paratyphusbazillen — vorliegt, mitunter

schwierig werden. Wenn bei genauer Austitrierung zwischen den einzelnen Grenzwerten ein erheblicher Unterschied erkennbar ist, sodaß diese um ein Zwanzig- oder Mehrfaches auseinanderliegen, dann muß man annehmen, daß das schwächer beeinflußte Bakterium nur mitagglutiniert wurde; wenn dagegen die Agglutinationsmaxima nicht sehr weit voneinander entfernt sind, dann kann Mischinfektion vorliegen. In diesem Falle läßt sich die Frage unter Umständen durch den sogenannten *Castellani*schen Versuch noch weiter klären. Sät man in eine für zwei verschiedene Bakterienarten wirksame Serumverdünnung so lange die stärker beeinflußten Bakterien ein, bis die Agglutinine für diese letzteren völlig gebunden sind, und prüft dann dieselbe Flüssigkeit nach völliger Klärung durch Abzentrifugieren auf ihre Wirkung gegenüber den anfangs schwächer agglutinierten Mikroorganismen, dann können zwei Möglichkeiten vorliegen: entweder werden letztere bis zur gleichen Höhe beeinflußt wie vor der Aussättigung, oder aber die Agglutinationsfähigkeit ist auch für diese Art erloschen. In ersterem Falle handelt es sich um Mischinfektion, in letzterem Falle um Mitagglutination. Diese Versuchsanordnung gibt allerdings nicht in allen Fällen eine sichere Entscheidung, weil die Titerwerte für die einzelnen Bakterien vielfach nicht hoch genug sind.

Castellanischer Versuch.

Welche Bedeutung kommt nun den Agglutininen für das Wesen der Immunität zu? *Gruber* hatte behauptet, daß die Agglutinine die wichtigsten spezifischen Stoffe des Immunserums seien. Durch sie würde den im normalen Serum vorhandenen Alexinen die Möglichkeit gegeben, die aufgequollenen Bakterien anzugreifen und aufzulösen. Diese Annahme besteht nicht zu Recht. Durch die weiteren Arbeiten auf dem Gebiete der Immunitätsforschung ist vielmehr festgestellt worden, daß den Agglutininen eine so große Bedeutung für die spezifische Immunität nicht zukommt.

Bedeutung der Agglutinine für die Immunität.

Man kann nach den heutigen Erfahrungen die Agglutinine nicht als so wichtige Faktoren für das Zustandekommen der aktiven und passiven Immunität betrachten wie die Bakteriolysine, die, wie das Experiment lehrt, die Infektionsstoffe direkt vernichten. Zwar sind sie bei einigen Infektionskrankheiten als Indikatoren dafür anzusehen, daß in dem Organismus sich immunisatorische Vorgänge abspielen, man darf aber niemals aus ihrer Menge auf die Höhe der Immunität Schlüsse ziehen. Das Auftreten der Agglutinine ist als eine häufig beobachtete Begleiterscheinung der Immunität, meistens aber lediglich als der Ausdruck einer abgelaufenen oder noch bestehenden Infektion aufzufassen.

Von den Bakteriolysinen und Präzipitinen *R. Pfeiffers* sind die Agglutinine auf Grund der Feststellungen von *Bordet, Pfeiffer* und *Kolle, Stern* und *Korte* u. a. scharf zu trennen, ebenso nach den Arbeiten von *Wright, Neufeld* u. a. von den Opsoninen und bakteriotropen Substanzen. Immunsera, deren Agglutinine durch Erhitzen zerstört werden, lassen sich nicht wie inaktivierte bakterizide Sera durch Zugabe frischen Komplements wieder reaktivieren. Zudem geht in Immunseris die Agglutinationswirkung der bakteriolytischen Kraft keineswegs parallel. Serumverdünnungen, die nicht agglutinierend wirken, können im Tierversuch noch typische bakterizide Wirkungen hervorrufen, andrerseits tritt aber durch hochwertig agglutinierende Sera mitunter nur geringe

Bakteriolyse im *Pfeiffer*schen Versuch zutage. Auch im Serum von Patienten und Rekonvaleszenten lassen sich diese auffallenden Unterschiede häufig beobachten.

Inwieweit die Agglutinine zu den im nächsten Abschnitt zu besprechenden „Präzipitinen" in Beziehung stehen, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Es muß zugegeben werden, daß weitgehende Analogien zwischen diesen beiden Arten von Antikörpern vorhanden sind, und man hat daher angenommen, daß bei beiden die gleichen Stoffe in Aktion treten, bei der Agglutination den erhaltenen Bakterienzellen, bei der Präzipitation den gelösten Stoffen gegenüber. Dennoch bestehen, wie weiter unten geschildert wird, auch mannigfache Unterschiede, die jedenfalls eine gesonderte Besprechung der Präzipitine rechtfertigen.

Bildungsstätte der Agglutinine.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist sicheres noch nicht ermittelt worden. Wahrscheinlich entstehen sie ebenso wie die bakteriolytischen Antikörper in den blutbildenden Organen (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen).

Antiagglutinine.

Bei Vorbehandlung von Tieren mit agglutininhaltigen Flüssigkeiten können im Blutserum wiederum gegen die Agglutinine Antikörper entstehen. Diese „Antiagglutinine" vermögen beim Zusammentreffen mit Agglutinin und zugehöriger agglutinabler Substanz jegliche Agglutinationswirkung aufzuheben. Nach den *Ehrlich*schen Vorstellungen wird das Antiagglutinin von der haptophoren Gruppe des Agglutinins gebunden und diese letztere dadurch verhindert, an die Bakterienzelle (agglutinable Substanz) heranzutreten (s. Taf. 4, *Fig. d*).

Agglutination durch chemische Substanzen.

Vielfach ist die Behauptung aufgestellt worden, daß auch bestimmte chemische Substanzen spezifische Agglutinationswirkungen entfalten könnten. So wurde z. B. von dem Chrysoidin behauptet, daß es nur echte Choleravibrionen agglutiniere. Andere Körper, die ausgesprochene Agglutinationswirkungen entfalten sollten, waren z. B. Formalin, Sublimat, Sauerstoffwasser, Karbolsäure, Chloroform, Salizylsäure, Safranin usw. Spezifisch in dem strengen Sinne, wie wir ihn oben präzisiert haben, sind die Wirkungen aller der genannten Chemikalien nicht. Wir haben es hier anscheinend nur mit Ausflockungserscheinungen zu tun, wie sie durch bestimmte chemische Wirkungen auch sonst bei fein suspendierten Teilchen von Eiweißnatur hervorgerufen werden.

Hämagglutinine.

Ebenso wie im Tierkörper durch Einverleibung von Bakterien spezifische Bakterienagglutinine entstehen, werden nach Vorbehandlung mit einer heterologen Blutart Stoffe gebildet, welche die Erythrozyten derjenigen Tierart spezifisch zusammenballen, von der das zur Immunisierung verwendete Blut stammte. Diese Hämagglutinine entstehen und wirken — mutatis mutandis — nach den gleichen Gesetzen, die für die Bakterienagglutinine und für die an anderer Stelle besprochenen Hämolysine gelten.

Literatur.

Paltauf, Die Agglutination. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 4, 1904.

Gruber u. *Durham,* Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. Münchener med. Wochenschr., 1896, Nr. 11—12.

Pfeiffer u. *Kolle,* Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen mittelst Serums usw. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 12. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.

Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoid. Soc. méd. des hôp., 1896.
Grünbaum, Über den Gebrauch der agglut. Wirkung von menschl. Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münchener med. Wochenschr., 1897.
Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.
Kolle, Über den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, 1903.
Trumpp, Die Beziehungen d. Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hygiene, Bd. 33, 1898.
Dieudonné, Experimentelle und kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinierenden Stoffe der Immunsera. Habilitationsschrift. Würzburg 1898.
Wassermann, Über Agglutination und Präzipitation. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 42.
Sobernheim, Agglutinine. Handbuch der Allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*. Leipzig, S. Hirzel, 1909.
Volk, Technik u. Methodik der Agglutination. Serodiagnostik der Bakterien mittelst Agglutination. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Bd. 2, Jena, G. Fischer, 1909.
Kreissl, Technik u. Methodik der klinischen Serodiagnostik mittelst Agglutination. Ebenda.

11. VORLESUNG.

Präzipitine.

Geschichtliches und Definition.

Neben den Antitoxinen, Bakteriolysinen und Agglutininen kann noch eine vierte Art spezifischer Stoffe durch Immunisierung von Tieren erzeugt werden: die von *R. Kraus* zuerst im Jahre 1897 nachgewiesenen Präzipitine. Wenn man in ein spezifisches Immunserum ein keimfreies Kulturfiltrat der homologen Bakterien bringt, so entstehen in ihm Niederschläge. Mit Filtraten von Kulturen anderer, heterologer Mikroorganismen läßt sich das gleiche nicht erreichen, auch normales Serum ist wirkungslos: wir haben es also auch hier mit einer spezifischen Reaktion zu tun. Die Stoffe, die den Niederschlag in den Filtraten hervorrufen, hat man „Präzipitine" genannt. Wie sich durch weitere Untersuchungen herausstellte, läßt sich eine spezifische Präzipitation nicht nur durch Sera erzeugen, welche durch Vorbehandlung mit Bakterien, also mit zelligem Material, gewonnen wurden. Die Reaktion hat vielmehr eine allgemeinere Bedeutung insofern, als auch Sera, die an Tieren durch Injektion gelöster Eiweißsubstanzen hergestellt werden, beim Vermischen mit Lösungen der gleichen Eiweißart Ausfällung ergeben. Als Entdecker dieser im Gegensatz zu den „Bakterienpräzipitinen", „Eiweißpräzipitine" genannten Antikörper sind *Bordet* und *Tsistowitsch* zu nennen.

Entstehung und Wirkungsweise der Präzipitine.

Die Präzipitine entstehen im Körper des Immuntieres dadurch, daß dieser auf die Überschwemmung mit den heterologen Bestandteilen mit der Bildung von Antikörpern antwortet. Sie sind also ebenso wie die Agglutinine, Bakteriolysine und Antitoxine Produkte einer spezifischen Abwehrreaktion des Organismus.

Ähnlich wie die Agglutinationsreaktion kommt auch die Präzipitation zustande durch Verbindung des Präzipitins, welches im spezifischen Serum enthalten ist, mit der präzipitablen Substanz, die in dem Bakterienkulturfiltrat oder in der Eiweißlösung vorhanden ist. Alle präzipitablen Körper — es sind fast ausschließlich Eiweißkörper oder diesen nahestehende Substanzen — sind auch präzipitinogen, d. h. sie besitzen die Fähigkeit, die Antikörperbildung auszulösen. Die präzipitable Substanz besteht nach den Untersuchungen von *Kraus* und *Eisenberg* aus einer haptophoren Gruppe, die gegen hohe Temperaturen resistent ist, und aus einem thermolabilen Anteil, der sich mit dem Präzipitin verbindet und mit ihm in das Präzipitat übergeht.

Die Präzipitine sind, obgleich sie sonst eine große Labilität aufweisen, gegen Erhitzung ziemlich widerstandsfähig. Temperaturen von 60—70° zerstören ihre Wirkung zwar, doch wird dabei nur die präzipitierende Fähigkeit, nicht aber die Bindungsfähigkeit beeinträchtigt. Ähnlich wie das Agglutinin besteht nämlich auch das Präzipitin aus einer thermolabilen Funktionsgruppe und einer stabileren haptophoren Gruppe. Durch Zerstörung der Funktionsgruppe entsteht aus dem Präzipitin ein „Präzipitinoid“, das zu der präzipitablen Substanz eine besondere Affinität besitzt und durch die Auslösung von Hemmungserscheinungen zu unregelmäßigen Ergebnissen der Versuchsreihen führt. Noch rascher als die Agglutinine und Bakteriolysine zersetzen sich die spezifischen Präzipitine bei längerer Aufbewahrung des Serums. Höchstens einige Wochen hindurch bleiben sie in unverminderter Wirksamkeit haltbar. *Weidanz* empfiehlt, die Sera durch Berkefeldfilter steril zu filtrieren und in flüssigem Zustande ohne Anwendung von Konservierungsmitteln vor Licht und Wärme geschützt aufzubewahren.

Über die chemische Natur der Präzipitine wissen wir nicht mehr als über diejenige der anderen spezifischen Antikörper. Sie gehören vielleicht zu den Globulinen, und zwar zu demjenigen Teil der Gesamtglobuline des Serums, die in destilliertem Wasser gelöst werden („Pseudoglobuline“), oder stehen diesen Körpern sehr nahe. Die Präzipitine der Immunsera haften im besonderen, wie *Pick, Landsteiner* und *Jacoby* zeigten, dem Euglobulin an und werden durch Pepsin, Salpetersäure und Trypsin zerstört. Die durch die Präzipitine entstehenden Niederschläge, Präzipitate, lösen sich in verdünnten Säuren und Alkalien; sie bestehen größtenteils aus Globulinen, sodaß man annehmen muß, daß die Serumbestandteile den größeren Anteil zum Niederschlag liefern.

Ob es sich bei der Präzipitatbildung allein um eine rein chemische Bindung oder um eine Kombination einer kolloidalen Reaktion mit einem chemischen Prozeß handelt, ist noch strittig. Sehr wichtig ist die Beobachtung, daß die Präzipitate die verschiedensten Körper an sich reißen und untrennbar mit sich vereinigen. Durch ein Serum, das Pferde-Eiweiß präzipitiert, werden z. B. etwaige im Pferdeserum enthaltene Immunstoffe, wie z. B. Diphtherie- und Tetanus-Antitoxin, gleichfalls mit ausgefällt.

Recht lückenhaft sind unsere Kenntnisse darüber, ob, wann und in welcher Menge Bakterienpräzipitine im Blutserum von Menschen und Tieren auftreten, die bestimmte Infektionen überstanden haben. Die Bakterienpräzipitine haben überhaupt bisher nur ein mehr theoretisches Interesse, in der bakteriologischen Diagnostik sind sie nicht verwendet worden.

Praktische Bedeutung der Eiweißpräzipitine.

Dagegen kommt den Eiweißpräzipitinen in praktischer Hinsicht eine große Bedeutung zu. *Tsistowitsch* hat im Jahre 1899 gefunden, daß das Serum von Kaninchen, die er mit Pferde- oder Aalblut vorbehandelt hatte, in Lösungen der entsprechenden Blutarten Niederschläge hervorrief, dagegen nicht in anderen Blutarten. *Bordet* fand ein analoges Verhalten bei Kaninchen, die er mit Hühnerserum immunisiert hatte. Auf diesen Erfahrungen sind zahlreiche Untersuchungen von *Wassermann, Schütze, Uhlenhuth* u. a. aufgebaut, welche die Spezifizität der Eiweißpräzipitation und damit die Möglichkeit einer weitgehenden Eiweißdifferenzierung mittelst der Präzipitine erwiesen haben. Auf die Einzel-

heiten der hierbei gewonnenen Ergebnisse kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden, nur die praktisch diagnostisch wichtigsten Erfahrungen seien kurz skizziert.

In erster Linie kommt hier die namentlich für forensische Zwecke wichtige Unterscheidung des vom Menschen stammenden Eiweißes von demjenigen der Tiere in Betracht. *Wassermann* und *Uhlenhuth* haben in Verfolgung der Arbeiten von *Tsistowitsch* und *Bordet* die Präzipitinreaktion zu einer exakten, für den Gerichtsarzt praktisch verwertbaren Methode ausgearbeitet. Wenn es sich beispielsweise um Blutflecke handelt, die an Wäsche oder an Kleidungsstücken selbst vor vielen Jahren angetrocknet sind, so gelingt es durch Anwendung eines an Kaninchen gewonnenen, Menschenblut präzipitierenden Serums mit Sicherheit nachzuweisen, ob dieses Blut von einem Menschen herrührt oder nicht. Wird der Blutfleck in 0·85proz. Kochsalzlösung aufgelöst und der klar filtrierten Lösung präzipitierendes Serum in wirksamen Mengen zugefügt, so tritt, falls es sich um Menschenblut handelt, Präzipitation ein; wenn eine solche dagegen ausbleibt, während der Kontrollversuch mit einer als solcher bekannten Menschenblutlösung positiv ausfällt, dann ist erwiesen, daß der Fleck von Tierblut herrührt. Die Art des letzteren läßt sich eventuell genauer bestimmen, wenn man die verdächtige Blutprobe auch noch mit Seris prüfen kann, die Pferde-, Rinder-, Hühnerblut usw. spezifisch präzipitieren. Man muß bei diesen Untersuchungen immer im Auge behalten, daß die Präzipitine nur Eiweiß-Differenzierungsmittel sind. Spermaflecken des Menschen würden z. B. die gleiche Reaktion geben wie Blutflecke. Ob das Untersuchungsmaterial wirklich Blut enthielt, ist außerdem durch andere Prüfungsmethoden (Guajakprobe, Darstellung von Häminkristallen, spektroskopische Untersuchung) festzustellen.

Weitere praktisch wichtige Leistungen weist die spezifische Präzipitationsreaktion auf, wo es sich um die Differenzierung der im Handel vorkommenden Fleischsorten handelt. Das Serum der mit dem Blutserum einer bestimmten Tierart vorbehandelten Kaninchen gibt nämlich die gleichen spezifischen Niederschläge wie im Blut auch in wässerigen Extrakten des Fleisches dieser Tierart. Es läßt sich beispielsweise mit Hilfe spezifischer Eiweißpräzipitine feststellen, ob eine Fleischsorte Pferdefleisch ist oder nicht, ferner ob ein Hackfleisch oder eine Wurst die für den menschlichen Genuß minderwertigen Beimengungen von Pferde-, Hunde- oder dergleichen Fleisch enthält usw. Auch die Bestimmung, von welcher Tierart Knochenstücke herstammen, gelingt mit Heranziehung der Präzipitine. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß noch genügend albuminoide Substanz in dem zur Begutachtung vorliegenden Material vorhanden ist. Die Zukunft wird wahrscheinlich lehren, daß die Präzipitationsreaktion auch noch in anderen Beziehungen praktische Verwertung finden kann.

Daß die Prüfung mittelst spezifisch präzipitierender Sera auch unsere Kenntnisse der Eiweißchemie bedeutend erweitert hat, sei hier nur kurz erwähnt. Nicht nur die Verschiedenheit des tierischen und pflanzlichen Eiweißes konnte erwiesen werden, auch die Eiweißarten des tierischen Körpers haben sich durch diese Methode trennen lassen. Beispielsweise ergab sich, daß das Albumin des Blutes und dasjenige der Milch differente Körper sind und daß es sich somit bei der Bildung der

letzteren nicht um eine einfache Transsudation aus dem Blute, sondern um eine richtige Sekretion handelt. Auch Globuline, Albumosen, Peptone usw. sind mit Erfolg als Antigene zur Erzeugung präzipitierender Sera benutzt worden.

Wertbestimmung präzipitierender Sera.

Bei allen solchen Untersuchungen kommt es natürlich besonders darauf an, daß man nach einer die quantitativen Verhältnisse genau berücksichtigenden Methodik arbeitet. Es ist daher notwendig, die Wertigkeit des präzipitierenden Serums exakt zu bestimmen. Zu diesem Zwecke kann man entweder mittelst einer ihrer Konzentration nach genau bekannten Eiweißlösung durch Zusatz eines bestimmten Quantums des Serums dessen Wertigkeit aus der Menge des aufgetretenen Präzipitates bestimmen oder man stellt sich mehrere, immer stärker verdünnte Eiweißlösungen her und beobachtet nach Zusatz gleicher Mengen des Serums, bei welcher niedrigsten Konzentration eine Trübung auftritt.

Zur genauen quantitativen Bestimmung der sich bildenden Präzipitatmengen haben *Nuttall* und *Inchley* einen komplizierten Apparat angegeben, der für vergleichende Untersuchungen sehr geeignet ist (Beschreibung s. „Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens“ von *Uhlenhuth* und *Weidanz*). In der Praxis wird meist der schneller und einfacher zum Ziele führende Weg der Titerbestimmung benutzt. *Uhlenhuth* empfiehlt hierfür folgende Methode:

Man stellt sich zuerst Verdünnungen mit 0·85proz. Kochsalzlösung von den betreffenden Serumsorten her, zu deren Nachweis das Antiserum dienen soll, z. B. solche von 1 : 1000, 1 : 10 000 und 1 : 20 000. Je 1 *ccm* dieser Verdünnungen wird in ein kleines, absolut sauberes Reagenzglas gefüllt, in ein viertes Röhrchen von gleicher Länge und Dicke kommt 1 *ccm* sterile 0·85proz. Kochsalzlösung. Zu dem Inhalt der einzelnen Röhrchen wird dann je 0·1 *ccm* des zu prüfenden klaren Antiserums mit einer sterilen graduierten Pipette (1 *ccm* mit 100 Teilstrichen) zugesetzt. Ohne zu schütteln werden nunmehr die Röhrchen zweckmäßig bei durchfallendem Tageslicht betrachtet, indem zwischen Lichtquelle und Reagenzröhrchen ein schwarzes, schräg nach oben geneigtes Brettchen gehalten wird. Die stärkste Serumverdünnung, die nach spätestens 3—5 Minuten eine deutliche, sich nach kurzer Zeit verdichtende und als Bodensatz ausfallende Trübung aufweist, zeigt den Titer des Serums an. Die Mischung im vierten Röhrchen muß völlig klar bleiben.

Wassermann und *Schütze* vergleichen bei der Titerbestimmung die Wirksamkeit des zu prüfenden Antiserums mit der eines „Normalpräzipitierungsserums“ in der gleichen Weise, wie dies bei der Prüfung der Heilsera geschieht (s. S. 120). Es ist dies ein Serum, das in einer Menge von 1 *ccm* mit 5 *ccm* der homologen Blutlösung (bestehend aus 0·1 *ccm* defibrinierten Blutes und 5 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung) nach 1 Stunde bei 37° einen flockigen Niederschlag gibt. Die in 1 *ccm* des Normalserums enthaltene Menge der präzipitierbaren Substanz wird als „Präzipitierungseinheit“ bezeichnet. Ruft bereits 0·1 *ccm* des Antiserums mit 5 *ccm* der Blutlösung einen flockigen Niederschlag hervor, so bezeichnen sie es als 10faches Präzipitierungsserum usw.

Spezifizität der Präzipitine.

Von großer Bedeutung ist natürlich die Frage nach dem Grade der Spezifizität. Präzipitine sind in geringer Menge in jedem normalen

Serum vorhanden und werden wie alle Antikörper durch die Immunisierung zur Vermehrung angeregt. Diesen Normalpräzipitinen, deren Vielheit erwiesen ist, kommt keine spezifische Wirkung zu. Umfangreiche Untersuchungen haben ergeben, daß die Präzipitine nicht immer streng die Herkunft einer Eiweißlösung von einer bestimmten Tierart entscheiden können, sondern daß sie Gruppenreagentien für Eiweißarten sehr nahestehender Spezies sind. Es kann durch das Serum eines mit Hühnerserum vorbehandelten Kaninchens z. B. auch in Lösungen von Taubenblut ein Niederschlag erzeugt werden; ein Ziegenblut präzipitierendes Serum kann auch in Lösung von Hammeleiweiß präzipitierend wirken. Diese Tatsache verringert aber keineswegs die praktische Brauchbarkeit präzipitierender Sera. Genau wie bei den Gruppenagglutinationen kann man auch hier störende Einflüsse der Gruppenwirkungen vermeiden, wenn man Sera verwendet, deren Wirkungsweise man vorher genau bestimmt hat, und sich durch die auch hier unerläßlichen Kontrollversuche von der Spezifizität der Beeinflussung überzeugt. Die Auswahl der zur Serumgewinnung dienenden Tierart spielt hierbei eine große Rolle, wie wir weiter unten noch besprechen werden.

Je länger und je intensiver man die Tiere mit einer Eiweißart vorbehandelt, desto mehr greift das so erzielte Serum auf andere als die zur Vorbehandlung gewählten Eiweißarten über. Daraus ergibt sich für die Praxis, daß man die Immunisierung der Tiere nicht zu sehr hochtreiben darf, wenn man ein möglichst nur auf jene eine Eiweißart abgestimmtes Serum erhalten will. Jedesmal muß durch vorherige genaue Wertbestimmung des Serums festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen hin es in homologen Eiweißlösungen noch eine schnell auftretende, deutliche Ausfällung ergibt und mit den an der Titergrenze gelegenen Verdünnungen soll gearbeitet werden: wenn dann auch in Eiweißlösungen einer nahe verwandten Tierspezies noch eine ganz schwache Trübung auftritt, so wird das die Sicherheit der Diagnose praktisch nicht beeinträchtigen.

Bei der Prüfung auf menschliches Eiweiß könnte nach dem Gesagten differentialdiagnostisch nur das diesem nahestehende Eiweiß der Affen, in erster Linie der anthropoiden Affen, in Frage kommen, während sich die Eiweißarten anderer Tiere leicht differenzieren lassen.

Um Gruppenwirkungen beim Gebrauch präzipitierender Sera auszuscheiden, ist von *Weichardt* folgendes Verfahren angegeben worden. Man fügt zu einer solchen Verdünnung des zu verwendenden Serums, die außer der homologen Eiweißart auch noch heterologe deutlich beeinflußt, eine Lösung der letzteren hinzu und zentrifugiert den entstandenen Niederschlag ab. Dann gibt man zu der klaren überstehenden Flüssigkeit abermals eine Lösung jenes heterologen Eiweißes und wiederholt die beschriebene Prozedur so lange, bis keine Ausfällung der heterologen Eiweißart mehr stattfindet: das homologe Eiweiß wird dann immer noch durch jene Serumverdünnung deutlich beeinflußt werden. Auf ähnliche Weise soll sich auch das Eiweiß eines bestimmten Individuums differenzieren lassen. Ein Tier, das mit Eiweiß eines Individuums A vorbehandelt ist, gibt nämlich in Eiweißlösungen dieses selben eine etwas stärkere Reaktion, als in solchen eines Individuums B und behält seine Wirkung gegenüber dem Eiweiß von A auch, wenn durch mehr-

fache Ausfällungen mit Eiweißlösungen des Individuums B die präzipitierende Kraft für die letzteren erschöpft ist. Die sinnreichen Untersuchungen *Weichardts* bedürfen noch umfangreicherer Nachprüfungen, ehe man sie zu allgemein gültigen Methoden ausbauen kann. Eine praktische Bedeutung haben sie noch nicht erlangt.

Die Herstellung eiweißpräzipitierender Sera wird durch die Erscheinung der Überempfindlichkeit erschwert, die sich nach parenteraler Einverleibung von Eiweißkörpern vielfach bei den Immunisierungstieren einstellt. Tierverluste durch anaphylaktischen Shock lassen sich am besten vermeiden, wenn die Injektionen in langsamer Steigerung der Dosis mit kurzen Intervallen so gewählt werden, daß die Tiere nicht sichtbar erkranken.

Herstellung präzipitierender Sera.

Über die Herstellung präzipitierender Sera ist folgendes zu sagen. Im allgemeinen muß man zur Vorbehandlung Tiere wählen, die derjenigen Spezies, deren Eiweiß das Serum präzipitieren soll, im System möglichst entfernt stehen. Wenn man beispielsweise ein Pferdeeiweiß präzipitierendes Serum gewinnen will, so darf man dazu nicht Esel verwenden, denn bei der nahen Verwandtschaft dieser beiden Tierarten würde nach der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie das Pferdeserum im Organismus des Esels wenig bindende Gegengruppen finden und es würde kein präzipitierendes Serum entstehen. In der Tat gelingt es nicht, durch kreuzweise Immunisierung das Blut von Pferd und Esel, von Schaf und Ziege voneinander zu differenzieren. Allerdings gibt es von dieser Regel auch Ausnahmen. *Uhlenhuth* konnte feststellen, daß an Affen durch Vorbehandlung mit Menschenblut Sera gewonnen werden können, die letzteres spezifisch ausfällen. Ebenso lassen sich an Kaninchen Hasenblut-Antisera gewinnen. Das Kaninchen eignet sich überhaupt von allen Tieren bei weitem am meisten zur Herstellung präzipitierender Sera. Zur Gewinnung von Menschenblutpräzipitinen spritzt man ihnen 5—6mal subkutan je 8—10 *ccm* menschlichen Serums ein; auch intravenöse Injektionen von je 2·5 *ccm* Blutserum, die in Zwischenräumen von etwa 4—5 Tagen 3—4mal wiederholt werden, führen zum Ziele. Daß nötigenfalls auch andere eiweißhaltige Flüssigkeiten, beispielsweise Pleura- oder Peritonealtranssudate, zur Vorbehandlung der Tiere verwendet werden können, geht aus den obigen Ausführungen hervor, denn diese Flüssigkeiten enthalten dieselben Eiweißstoffe wie das Blutserum. Besonders zu beachten ist, daß nicht alle Tiere gleich geeignet zur Gewinnung dieser Art von Antikörpern sind; es spielen hier individuelle Verhältnisse, über die wir noch nicht näher orientiert sind, eine große Rolle. Wegen der großen Bedeutung, die in der forensischen Diagnostik derartigen Versuchen beigelegt wird, sollte die Prüfung der zu verwendenden Sera unter staatlicher Kontrolle erfolgen.

Auf die Methodik der Präzipitationsversuche soll in Kapitel 13 kurz eingegangen werden.

Literatur.

Kraus, Über spezifische Niederschläge (Präzipitine). Handbuch der pathog. Mikroorg., Bd. 4 (1904).

Uhlenhuth, Über die Entwicklung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Beiheft 9 der „Med. Klinik", 1907. Ferner dessen Arbeiten: Deutsche med. Wochenschr., 1900 und 1901.

Rostoski, Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, A. Stuber, 1902.
v. Dungern, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, 1903.
v. Dungern, Spezifizität der Antikörperbildung. Festschr. für *R. Koch*, Jena, G. Fischer, 1903.
Eisenberg, Untersuchungen über spezifische Präzipitationsvorgänge. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Paltauf, Über Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
Wassermann, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1900.
Wassermann, Über Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 42 (1902).
Wassermann u. *Schütze*, Deutsche med. Wochenschr., 1901, 1902, 1903.
Ziemke, Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 26 und 42.
v. Eisler, Über Bakterienpräzipitine. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 2. Jena, G. Fischer, 1909.
Uhlenhuth u. *Weidanz*, Prakt. Anleitung zur Ausführung der biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuchung sowie der Gewinnung präzipitierender Sera. Jena, G. Fischer, 1909.

12. VORLESUNG.

Überempfindlichkeit (Anaphylaxie).

Geschichtliches.

Die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher ist auf die hier zu besprechenden Phänomene zuerst durch die Serumtherapie der Diphtherie und des Tetanus und die hiermit im Zusammenhang stehenden Versuche an Menschen und Tieren gelenkt worden.

Als infolge der seit dem Jahre 1894 in großem Umfange angewandten Serumtherapie die Injektion von Tierserum beim Menschen vielfach ausgeführt wurde, beobachtete man bei der Mehrzahl der Behandelten keinerlei besondere Erscheinungen. Nur bei einem Teil der Kranken, denen Diphtherieserum injiziert wurde, kam es zu Krankheitserscheinungen, die anfangs auf das Antitoxin, später aber richtigerweise auf die Einverleibung des artfremden Eiweißes zurückgeführt wurden.

Es handelt sich hier im wesentlichen um eine angeborene Empfindlichkeit oder Idiosynkrasie gegen das artfremde, parenteral, d. h. (unter Vermeidung des natürlichen Resorptionsweges durch das Darmepithel) direkt in die Gewebe oder in die Blutbahn des Organismus einverleibte Eiweiß. Diese angeborene Idiosynkrasie ist zu trennen von der erworbenen spezifischen Anaphylaxie und hat wahrscheinlich einen anderen Mechanismus. Bei der erworbenen Anaphylaxie pflegt bei der ersten parenteralen Einverleibung des artfremden Eiweißes keine oder nur eine geringfügige Idiosynkrasie zu bestehen. Erst bei der zweiten, in gleicher Weise erfolgenden Injektion der gleichen Eiweißart tritt die Überempfindlichkeit, und zwar in hochgradiger Form, in Erscheinung. Es sei hier gleich bemerkt, daß diese erworbene Überempfindlichkeit eine spezifische ist.

Schon vor der Einführung der Serumtherapie war es den Physiologen bekannt, daß bei manchen Tieren die intravenöse Einverleibung von artfremdem Blut schwere Krankheitserscheinungen und bei Verwendung größerer Mengen den Tod durch Erzeugung von Embolien, Blutungen und Hämorrhagien herbeiführen kann, und auch bei den früher beim Menschen häufig zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Lammbluttransfusionen waren von den Ärzten mehrfach unangenehme Zufälle beobachtet worden. Zum Teil beruhen diese Erscheinungen auf einer direkten hämolytischen Wirkung des artfremden Serums auf die Blutkörperchen des Individuums, bei dem die Trans-

fusion vorgenommen wird. Aber wir können beobachten, wie frisches normales Rinder- und Schweineserum, ja gelegentlich auch Hammel- und Menschenserum Kaninchen bei intravenöser Einverleibung töten. Erwärmen und längeres Lagern hebt die Toxizität der Normalsera auf.

Experimentelle Grundlagen. Mit der zunehmenden Verbreitung, welche die Serumtherapie bei verschiedenen Krankheiten gefunden hat, hat sich die Zahl der Beobachtungen über urtikariaähnliche Ausschläge, Fieber und Gelenkschwellungen nach Einverleibung des Serums vermehrt und verschiedenen Autoren zu einer experimentellen Prüfung ihrer Ursache Veranlassung gegeben. So stellte sich heraus, daß die Einverleibung artfremder Eiweißkörper, namentlich wenn sie wiederholt wird, zur Bildung von Präzipitinen im Blute der so vorbehandelten Tiere führt (vgl. Kapitel „Präzipitine"). *Arthus*, *v. Dungern* und *Levaditi* machten dann die bemerkenswerte Feststellung, daß dieselben Individuen auf eine zweite Injektion des gleichen Serums nach wesentlich kürzerer Inkubationszeit und stärker reagierten als auf die erste Einverleibung. Das Phänomen dieser Serumüberempfindlichkeit wird auch als das „*Arthus*sche Phänomen" zitiert, denn *Arthus* hat zuerst diese spezifische Überempfindlichkeit gegen artfremdes Eiweiß bei Kaninchen nach mehrfachen Injektionen von Normal-Pferdeserum sich steigern gesehen. Die Tiere erkrankten bei immer abnehmender Inkubationszeit mit schweren Allgemeinerscheinungen und starken Infiltrationen der Haut und gingen bei intravenöser Injektion des Serums sogar im Kollaps rasch zugrunde. *Arthus* hat diese Erscheinung als spezifische „Anaphylaxie" bezeichnet, welchen Namen *Richet* zuerst als Gegensatz zu der sonst nach Injektion von Giften auftretenden Immunität für die „Überempfindlichkeit" der mit Aktiniengift vorbehandelten Tiere gebraucht hat. *v. Pirquet* und *Schick* studierten die nach Seruminjektionen beim Menschen auftretenden Krankheitserscheinungen besonders eingehend klinisch und haben sie als „Serumkrankheit" im allgemeinen bezeichnet. Sie fanden auch hier den schon erwähnten Unterschied im Verhalten der Erst- und Reinjizierten.

Das Phänomen der Überempfindlichkeit, der auch die Tuberkulinreaktionen, die Überempfindlichkeit der gegen Diphtherie und Tetanus immunisierten Pferde und die oben erwähnte Anaphylaxie beim Aktiniengift *(Richet)* zugerechnet werden müssen, war bereits vor den Feststellungen von *Arthus* bekannt. *Behring*, *Kitasato* und *Knorr* hatten über Tiere berichtet, bei denen infolge einer länger dauernden Immunisierung große Mengen von Tetanus- und Diphtherie-Antitoxin im Blute zirkulierten und die trotzdem an der Giftwirkung kleiner Mengen von Tetanus- oder Diphtherietoxin zugrunde gingen. *Behring* hat auf Grund dieser Tatsachen die Behauptung aufgestellt, daß „die durch isopathische Tetanus-Giftbehandlung hochimmun gewordenen Pferde eine histogene Überempfindlichkeit der auf Tetanusgift reagierenden Organe besitzen". Die histogene Überempfindlichkeit gegen Toxine darf allerdings nicht mit der Anaphylaxie ohne weiteres identifiziert werden.

In das Gebiet der Anaphylaxie gehören auch die Überempfindlichkeitserscheinungen, welche *Theobald Smith* bei Meerschweinchen beobachtete, die zu Wertbestimmungsversuchen des Diphtherieantitoxins verwendet und ohne Erkrankung mit dem Leben davongekommen waren. Es zeigte sich, daß diese Tiere ganz plötzlich eingingen,

wenn ihnen später normales Pferdeserum injiziert wurde. Das mußte überraschen, da die Meerschweinchen doch nur mit ganz minimalen Dosen von Serum und Gift behandelt und scheinbar gesund geblieben waren Auf *Ehrlichs* Anregung hat *Otto* dieses Phänomen näher studiert und ist dabei zu dem bei allen späteren Nachprüfungen als richtig befundenen Schlusse gekommen, daß es sich hierbei um eine Serumüberempfindlichkeit höchsten Grades handelt, die nach der kombinierten Anwendung von Serum und Toxin besonders stark und konstant auftritt. *Otto* zeigte zugleich, daß auch nach der Vorbehandlung mit Diphtherieserum allein Überempfindlichkeit zurückbleibt. Diese Befunde sind von *Rosenau* und *Anderson* u a. bestätigt und erweitert worden. Beim typischen Verlauf des Phänomens stellt sich bald nach der Seruminjektion bei den Tieren eine schwere Prostration ein und unter starker Dyspnoe erfolgt häufig der Tod im Kollaps. Die Tiere sterben in $^1/_2$—1 Stunde mit kalten Extremitäten unter Krampferscheinungen. Etwa die Hälfte aller mit Diphtheriegift-Serumgemischen vorbehandelten Tiere gingen bei der Nachprüfung mit größeren Dosen Pferdeserum (4—6 *ccm*) in der angegebenen Weise zugrunde. Normale, nicht vorbehandelte Meerschweinchen vertragen selbst Dosen von 10 bis 15 *ccm* Normal-Pferdeserum bei subkutaner Einverleibung, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen.

In den letzten Jahren hat die Frage der Anaphylaxie eingehende Bearbeitung durch experimentelle Studien von *Dörr, Friedberger, Herm. Pfeiffer* und *Friedemann* gefunden. sodaß die meisten strittigen Punkte geklärt sind. Es besteht jetzt über die Nomenklatur und Begriffsumgrenzung keine Unklarheit mehr.

Definition.

Unter Anaphylaxie verstehen wir einen erworbenen Zustand der Überempfindlichkeit des menschlichen oder tierischen Körpers gegen die parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern, der durch die ein- oder mehrmalige Injektion von menschlichen, tierischen, pflanzlichen oder bakteriellen Eiweißkörpern erzeugt wird. Diese aktiv erworbene Anaphylaxie kann, wie *Otto* fand, durch das Serum von aktiv anaphylaktischen Individuen auf neue Individuen übertragen werden, wodurch dann die passive Anaphylaxie entsteht. Wir können alle anaphylaktischen Erscheinungen, die aktiven wie passiven, und auch die bei verschiedenen Tieren beobachteten, wie *Dörr* hervorhebt, als einen einheitlichen Vorgang betrachten, bei dem körperfremdes, parenteral eingeführtes Eiweiß als Antigen mit einem Antikörper in Wechselwirkung tritt.

Wesen und Theorie der Anaphylaxie.

Die neueren Forschungen haben ergeben, daß die erworbene Anaphylaxie tatsächlich nur eine besondere Form der künstlich erworbenen Immunität darstellt und deren Gesetzen im allgemeinen unterliegt. Zu dem Zustandekommen der Anaphylaxie sind zwei Stoffe notwendig, an deren Vorhandensein und gegenseitige Wechselwirkung das Phänomen der Überempfindlichkeitserscheinungen, namentlich des anaphylaktischen Shocks gebunden ist, das Antigen, auch als „Anaphylaktogen" oder „Sensibilisinogen" bezeichnet, und der zugehörige Antikörper, auch als „Reaktionskörper" oder „anaphylaktischer Immunkörper" bezeichnet. Hierfür spricht einmal die durch *Otto* festgestellte Tatsache der Übertragung der Anaphylaxie durch das Serum sensibilisierter Tiere. Dieses Phänomen läßt sich nur erklären durch die Annahme eines im Serum der aktiv anaphylaktischen Tiere kreisenden Stoffes, der einige

Zeit nach der Einverleibung des artfremden Eiweißkörpers auftritt. Es bedarf nach der parenteralen Zufuhr von Eiweiß bei einem Tiere ungefähr 14 Tage, bis der spezifische, auf gesunde Tiere übertragbare Reaktionskörper im Serum nachweisbar ist. Die Analogie der Anaphylaxie mit der Immunität wird ferner bewiesen durch die Möglichkeit, große Mengen dieses Reaktionskörpers mit ungemein kleinen Mengen von Eiweiß zu erzeugen. Es besteht also zwischen der Menge des einverleibten Sensibilisinogens und den durch dieses erzeugten Reaktionskörpern ein Mißverhältnis genau so, wie zwischen der Menge der bei einem z. B. mit Tetanustoxin behandelten Pferd gefundenen Antitoxinmenge im Blut und der bei der Immunisierung verwandten Toxinmenge. Endlich spricht für die Analogie von Immunität und Anaphylaxie der Zustand der Unempfindlichkeit oder Anti-Anaphylaxie, der sich bei überempfindlichen Tieren nach dem Überstehen eines durch parenterale Zufuhr von Eiweiß hervorgerufenen Shoks einstellt. Schon wenige Stunden nach dem überstandenen Anfall tritt diese Unempfindlichkeit gegen neue Eiweißzufuhr ein und hält dann längere Zeit, bis zu 2 oder 3 Wochen oder länger an. Die Dauer dieser Unempfindlichkeitsperiode hängt von der Menge des eingespritzten Anaphylaktogens und der im Blute kreisenden Reaktionskörper ab. Wir können uns diese Phänomene erklären, weil wir durch die Forschungen von *Otto*, *Friedberger* und *Dörr* wissen, daß es bei der aktiven Anaphylaxie wie bei der aktiven Immunisierung einer bestimmten Zeit bedarf, bis die Antikörper in genügender Menge frei im Blute zirkulieren, um mit dem Antigen den anaphylaktischen Shock auszulösen. Bei der Vereinigung von Antigen und Reaktionskörper kommt es zur Bildung eines Giftes, das auf die nervösen Zentralorgane (Herzzentrum und Sensorium) wirkt. Neuerdings hat *Friedberger* dieses Gift durch Vereinigung von Anaphylaktogen und Reaktionskörpern in vitro dargestellt, indem er frisches Komplement zusetzte. Dieses letztere wird hierbei gebunden, ebenso wie beim anaphylaktischen Shock. Der Komplementverbrauch, der durch Bindung des Reaktionskörpers mit dem Antigen erfolgt, konnte von *Friedberger* und *Hartoch* nicht nur bei aktiv und passiv sensibilisierten Tieren, sondern auch bei der im Reagenzglase erfolgenden Bindung der beiden Komponenten, wobei ein giftiger Körper, das Anaphylatoxin entsteht, nachgewiesen werden.

Anaphylatoxin.

Für die Richtigkeit der *Friedberger*schen Theorie sprechen Erscheinungen, die an antikörperhaltigen Seris von ihm beobachtet wurden. Serum von Kaninchen, die mit artfremdem Eiweiß oder artfremdem Blut vorbehandelt sind, wird hochtoxisch für Meerschweinchen bei intravenöser Einverleibung, und zwar, wie *Friedberger* annimmt, infolge der Reste intakten oder abgebauten Antigens, die im Serum vorhanden sind. Es spricht in der Tat vieles dafür, daß Antikörper und Antigen bei ihrer Vereinigung das Gift liefern, wenn man die Tatsache sich vor Augen hält, daß sowohl die Zufuhr neuen Antigens bei vorbehandelten Tieren, wie die Einführung des antikörperhaltigen Serums in frische Tiere die Symptome der Anaphylaxie auslösen kann. In letzterem Falle findet nach *Friedberger* eine Übertragung von Antigen statt, das im neuen Tier weiter abgebaut und mit dem Antikörper verankert wird.

Die Bildung eines Anaphylatoxins kann also kaum mehr bezweifelt werden. Es entsteht beim sensibilisierten Tiere entweder

im Blut und wird dann durch dieses an die giftempfindlichen Zellen transportiert oder aber die Giftbildung erfolgt erst in bestimmten Zellen, in denen eine der Giftkomponenten einen Bestandteil des Protoplasmas bildet *(Dörr)*. Bei Gegenwart von hypertonischen Kochsalzlösungen wird kein Anaphylatoxin gebildet, und in Übereinstimmung damit läßt sich auch im aktiv oder passiv sensibilisierten Meerschweinchen durch Injektion von 1 proz. Kochsalzlösung der anaphylaktische Shock verhindern. In beiden Fällen ist die Verbindung des Komplements mit dem Antigen und Reaktionskörper verhindert, während letztere beiden sich wohl verbinden.

Eigenschaften und Einteilung der Anaphylaktogene.

Die Anaphylaktogene gehören zu den nativen Eiweißkörpern, und zwar zu den Globulinen und Albuminen, die eine mehr oder weniger weitgehende Spezifizität der Tierart oder einzelner Gewebe des Körpers aufweisen. Sie können also in gewebs- und artspezifische eingeteilt werden. Zu den artspezifischen Anaphylaktogenen gehören alle für eine Tierspezies charakteristischen Eiweißarten. Sie sind daran kenntlich, daß sie, in den heterologen Tierkörper parenteral einverleibt, antigen wirken, d. h. die Bildung von Antikörpern auslösen bzw. das betreffende Individuum in den Zustand der aktiven Anaphylaxie versetzen. Die organspezifischen Antigene können auch in dem Individuum bzw. der Art, der sie entstammen, parenteral einverleibt, sensibilisierend wirken. Es ist klar, daß es Eiweißkörper gibt, die beide Eigenschaften besitzen. Hierher gehören z. B. Milch und Blutkörperchen. Die Erzeugung von Überempfindlichkeit bei einem Tier mit den eigenen Körperbestandteilen ist ja eigentlich paradox. Nicht alle Organe des Körpers sind geeignet, als Anaphylaktogene in dem Organismus, dessen Teile sie sind, zu wirken, sondern nur in einigen sind bisher solche blutfremden Bestandteile nachgewiesen, die wie artfremde wirken. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß mit Linsensubstanz, Plazentagewebe, Hodengewebe usw. sich Tiere der gleichen Art gegen diese Gewebe empfindlich machen lassen; man kann diese Anaphylaktogene als spezifische Organ-Sensibilisinogene bezeichnen. Es handelt sich hier also um Eiweißkörper, die ihrer antigenen Eigenschaft beraubt sind.

Die Anaphylaktogene sind höchstwahrscheinlich mit den Präzipitogenen und Lysinogenen von Eiweißcharakter identisch. Die sensibilisierend wirkenden Körper sind primär meist nicht giftig, sie können es allerdings sein. Die Toxine giftig wirkender Substanzen sind von den sensibilisierenden völlig verschieden und wirken nicht anaphylaktisch, sondern regen die Bildung von Antitoxinen und damit Immunität an. Beispiele für giftig wirkende Substanzen, in denen Toxine und Anaphylaktogene vorhanden sind, sind z. B. Aalserum, Tuberkulin, giftige Bakterien und heterologe Normalsera.

Reaktionskörper.

Der anaphylaktische Reaktionskörper ist bei den sensibilisierten Tieren im Blute frei vorhanden und kann deshalb, wie *Otto* feststellte, mit dem Blute auf frische Tiere übertragen werden, die dann sofort anaphylaktisch werden und sich wie aktiv anaphylaktische verhalten. Der Reaktionskörper ist — wie die meisten Immunkörper — relativ resistent und kann längere Zeit, ohne sich abzuschwächen, auf 56° C erhitzt werden. Für den Nachweis und die Titrierung der Reaktionskörper eignen sich Meerschweinchen besser als Kaninchen, bei denen andrerseits besonders große Mengen von sensibilisierenden Immunkörpern experimentell angehäuft werden können.

Was nun die Beziehungen des Reaktionskörpers zu den bekannten Immunsubstanzen, die nach parenteraler Einverleibung von artfremdem Eiweiß entstehen (Präzipitine und Ambozeptoren), betrifft, so ist es nach den neueren Untersuchungen von *Friedberger, Dörr, Russ* u. a. kaum mehr zweifelhaft, daß Eiweißpräzipitine und Sensibilisine tatsächlich identisch sind. Ob die Anti-Eiweißambozeptoren und gewisse anaphylaktische Reaktionskörper identisch sind, ist nach dieser Auffassung fraglich, wenn man nicht auch die Eiweißpräzipitine und Anti-Eiweißambozeptoren identifizieren will. Gewinnt man bei Tieren mit primär toxischen Eiweißkörpern Antikörper, so wirken die anaphylaktischen Reaktionskörper nicht antitoxisch gegen Gift, sondern sie verbinden sich mit dem Eiweißantigen, das sensibilisierend wirkte, ohne die Toxizität der Eiweißkörper wesentlich zu verändern. Auf die toxischen Stoffe wirken nur Antitoxine, die häufig neben den anaphylaktischen Reaktionskörpern entstehen.

Unterschiede in der Sensibilität verschiedener Tierarten.

Die aktive und passive Anaphylaxie läßt sich keineswegs bei allen Tierarten und auch nicht bei allen Individuen einer und derselben Spezies gleich leicht oder gleich sicher hervorrufen. Die einzelnen Tierarten weisen bezüglich der Leichtigkeit, mit der sie sich sensibilisieren lassen, erhebliche Unterschiede auf. Es läßt sich nach *Dörr* eine Unempfindlichkeitsskala aufstellen, die den Menschen und die verschiedenen Tierspezies in folgender Weise klassifizieren würde: Am empfindlichsten ist das Meerschweinchen. Es genügen von manchen Eiweißarten, z. B. nach *Hopkins* und *Pinkus* von krystallisiertem Eieralbumin, schon 0,00000005 *g* Trockensubstanz, subkutan injiziert, um ein Meerschweinchen so zu sensibilisieren, daß die nach Ablauf des Unempfindlichkeitsstadiums erfolgende intravenöse Injektion der gleichen Substanz den augenblicklichen Tod herbeiführt. Weniger empfindlich, aber dem Meerschweinchen doch nahestehend, ist der Mensch. Dann folgen in einem erheblichen Abstande die übrigen Tiere: Kaninchen, Hammel, Ziege, Pferd, Huhn und Taube. Am schwersten lassen sich Hunde und Mäuse anaphylaktisch machen, und Kaltblüter zu sensibilisieren ist bisher noch nicht gelungen. Es ergibt sich aus dieser auf zahlreiche Experimente basierten Aufzählung, daß das geeignetste Versuchstier für alle Anaphylaxieversuche das Meerschweinchen ist. Denn dieses Tier läßt sich nicht nur mit kleinsten Antigenmengen leicht und sicher hochgradig anaphylaktisch machen, sondern es reagiert auch bei intravenöser Reinjektion prompt und gleichmäßig, sodaß es für quantitative Versuche gut zu brauchen ist.

Die Sensibilisierung der Tiere geschieht durch Einverleibung des Anaphylaktogens in das Unterhautzellgewebe, in die Blutbahn oder in die Peritonealhöhle. Nach Ablauf der Periode der Anti-Anaphylaxie, die je nach der Art und Menge des einverleibten Anaphylaktogens und der benutzten Tierart zwischen 8 und 30 Tagen schwankt, wird der Zustand der höchsten Empfindlichkeit erreicht. Ist die Empfindlichkeit bis zu einer bestimmten Höhe gelangt, so hält sie sich auf dieser oft lange Zeit, ein Jahr und mehr. Während zur Sensibilisierung der Tiere nur geringe Mengen Eiweiß notwendig sind, gelingt die Auslösung des Shocks nur durch Reinjektion viel größerer Mengen des Sensibilisinogens. Die minimalste toxische oder tödliche Dosis und die kleinste sensibilisierende sind um das 200—2000fache voneinander quantitativ entfernt. Die Auslösung

der Anaphylaxiesymptome gelingt am leichtesten und regelmäßigsten durch intravenöse Injektion; bei dieser Methode ist auch die Dosierung am sichersten. Beim Kaninchen wird die Injektion in die Ohrvene, beim Meerschweinchen in eine der Drosselvenen direkt in das Herz vorgenommen.

Kaninchen lassen sich erst durch mehrmalige intravenöse Injektionen größerer Dosen, weiße Mäuse durch 3—4malige intraperitoneale Einspritzungen artfremder Eiweißkörper sensibilisieren, während Meerschweinchen schon nach einmaliger Vorbehandlung in den Zustand hochgradiger Empfindlichkeit gelangen.

Anaphylaktischer Shock.

Durch diese Darstellungen und wohlbegründeten Theorien ist es auch möglich geworden, den Mechanismus des anaphylaktischen Shocks dadurch näher zu erforschen, daß die Natur des Giftes und seine Wirkung bei verschiedener Applikationsweise studiert wurde, um so womöglich die Wirkung des Giftes auf die verschiedenen Organe festzustellen. Chemisch ist über die Natur des Giftes nur so viel zu sagen, daß es ein Eiweißkörper oder dessen Abbauprodukt ist und bisher noch nicht rein dargestellt werden konnte. Höchstwahrscheinlich ruft das Komplement nach Art eines Fermentes einen Abbau der an sich ungiftigen Eiweißmoleküle hervor, die als Vereinigung von Immunserum und Antigen zu denken sind. Die aus den ungiftigen Verbindungen erst unter der Einwirkung des Komplementes entstandenen Abbauprodukte sind giftig (Anaphylatoxin). Physiologisch bewirkt dieses Gift in erster Linie Lähmung der Vasomotoren und damit eine starke Erweiterung der Eingeweidegefäße, zufolge deren eine starke Blutdrucksenkung eintritt. *Biedl* und *Kraus* führen auf diese Erniedrigung des arteriellen Druckes alle anderen Symptome des anaphylaktischen Shocks zurück, namentlich die Somnolenz, die Dyspnoe, die Krämpfe und das Erbrechen. Neben dieser Wirkung des Anaphylatoxins, die sich übrigens bei manchen Tierarten auch mit intravenösen Peptoninjektionen fast in genau gleicher Weise erzielen läßt, kommt noch eine andere Giftwirkung auf die peripheren Nerven, welche die Bronchien versorgen, bei dem Bilde des anaphylaktischen Shocks in Frage. *Auer* und *Lewis* führen auf die tetanischen Kontraktionen der Bronchialmuskulatur und die dadurch bedingte Blähung der Lungen die Dyspnoe zurück, die demnach ein Analogon der nach Injektion von Physostigmin und Pilocarpin auftretenden Kurzatmigkeit ist und wie diese durch Atropingaben verhütet werden kann. *Kraus* und *Biedl* hatten auch anatomische Grundlagen für diese Erscheinungen bei Meerschweinchen, die im anaphylaktischen Shock gestorben waren, gefunden. Sie bestanden in starker Blähung der Lunge infolge Verengerung der Bronchien, deren Schleimhaut stark in Falten gelegt war. Von vielen Autoren, namentlich von *H. Pfeiffer* und *Friedberger,* wird auch der rasch erfolgende Temperatursturz als charakteristisch für den anaphylaktischen Shock angesehen. Bei tödlichem anaphylaktischem Shock sinkt die Temperatur innerhalb kurzer Zeit um 1—2°; erfolgt aber Genesung vom Anfall, so erreicht das Tier bald wieder die normale Temperatur. Beim Hunde werden als weitere spezifische Kennzeichen der Serumüberempfindlichkeit Ungerinnbarkeit des Blutes und Leukopenie betrachtet.

Der anaphylaktische Shock führt, wenn die Dosis des erzeugten Giftes groß genug ist, den Tod der Tiere unter charakteristischen Erscheinungen akut herbei. Ganz kurze Zeit nach der Injektion, oft blitz-

artig, zeigen die Tiere hochgradige Erregung; sie laufen mit höchster Unruhe hin und her, fallen dann auf die Seite, verfallen in Zitterkrämpfe, die auch die Atemmuskeln ergreifen, und erliegen unter Schwinden des Bewußtseins mit starker Dyspnoe dem Anfall. Tiere, die den akuten Anfall überstanden haben, bleiben oft noch lange teilnahmlos und gehen dann ein. Wenn eine nicht tödliche Menge des Anaphylatoxins erzeugt wurde, so sind die Symptome weniger stürmisch. Das Erregungsstadium ist geringfügiger und geht nicht in Krämpfe, sondern in einen Zustand der Mattigkeit über, in dem die Tiere teilnahmlos oft stundenlang liegen. Nach diesem Depressionszustand erfolgt indessen eine rasche Genesung, ohne daß die Tiere Schädigungen zurückbehalten.

Wesen des Anaphylatoxins.

Besondere Besprechung verdienen noch die Versuche, welche zur Analysierung der Natur des Anaphylatoxins angestellt sind. *Kraus* und *Biedl* nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß in Mischungen von Eiweiß mit dem zugehörigen Antikörper proteolytisch wirkende Fermente zur Wirkung gelangen. Denn in solchen Gemischen treten ungerinnbare Eiweißspaltprodukte auf, die sich in Mischungen heterologer Sera nicht finden. Die Annahme, daß es sich bei dem Anaphylatoxin vielleicht auch um ein solches Spaltungsprodukt des Eiweißes handelt, wird nicht unwesentlich gestützt durch die mit Peptoninjektionen erzielten Vergiftungserscheinungen. Es wurde bereits erwähnt, daß gewisse Peptonarten, intravenös einverleibt, ein dem anaphylaktischen Shock sehr ähnliches Vergiftungsbild erzeugen und die Eigenschaft haben, bei sensibilisierten Hunden eine Anti-Anaphylaxie gegen die Reinjektion von artfremdem Eiweiß hervorzurufen. Umgekehrt werden Tiere, die den anaphylaktischen Shock überstanden haben, gegen die Giftwirkungen des Peptons ziemlich unempfindlich. Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß Pepton und Anaphylatoxin physiologisch ähnlich wirkende Körper sind, und daß ferner beide Abbauprodukte des Eiweißes sind. Das eine, in den Peptonen enthalten, entsteht bei der peptischen Eiweißverdauung, während das andere, das Anaphylatoxin, bei der Bindung von Reaktionskörper und Antigen durch das nach Art eines Fermentes wirkende Komplement erzeugt wird.

Praktische und theoretische Verwertbarkeit der Anaphylaxie.

Praktische Verwendung können die Erscheinungen der Anaphylaxie bei der experimentellen Identifizierung von Eiweiß finden, und zwar hauptsächlich in Ergänzung der Präzipitinreaktion da, wo nicht genügende Mengen von Antigen für die Präzipitation zur Verfügung stehen oder wo die präzipitable Substanz durch Fäulnis oder sonstige Schädigungen schon so verändert ist, daß genügend starke Präzipitate nicht mehr zu erwarten sind. Es gibt auch Eiweiß-Antigene, mit denen sich schwer hochwertig präzipitierende Sera herstellen lassen. In solchen Fällen kann die Überempfindlichkeitsprobe zur Ergänzung der anderen Proben (Präzipitation oder Komplementablenkung) herangezogen werden.

Für theoretische Forschungen über die Eiweißzusammensetzung und den Abbau des Eiweißmoleküls durch die verschiedensten Eingriffe ist die Anaphylaxie allem Anschein nach berufen, weitgehende Klärung schwebender Probleme zu liefern. Auch zur Klärung ätiologisch bisher dunkler Krankheitsbilder, wie der Eklampsie, scheint ein Studium der Anaphylaxie Wegweiser zu geben. Manche Autoren haben die Eklampsie wegen ihrer großen Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen Shock direkt

als solchen aufgefaßt. Es bedarf indessen noch weiterer Studien, ehe ein endgültiges Urteil über diese Frage abgegeben werden kann.

Im Lichte der hier mitgeteilten Forschungsergebnisse sind die Symptome der sogenannten „Serumkrankheit" beim Menschen, der durch einmalige parentreale Einverleibung von Serum gegen dieses anaphylaktisch geworden ist und dann bei erneuter Injektion mit Krankheitserscheinungen reagiert, leicht verständlich. Die Serumkrankheit der Reinjizierten, wie *v. Pirquet* den anaphylaktischen Shock mit seinen Folgezuständen bezeichnet hat, ist klinisch in Symptomen und Verlauf allerdings von der Serumkrankheit erstmalig Injizierter *(v. Pirquet)* ebenso verschieden, wie sie es dem Mechanismus nach ist. Dieser letztere ist noch nicht völlig aufgedeckt.

Die sog. Serumkrankheit.

Die Erscheinungen der Serumkrankheit erstmalig Injizierter pflegen zwischen dem 8. und 12. Tage einzusetzen. Die Dosis des Serums hat keinen Einfluß auf die Dauer der Inkubation. Die Krankheit beginnt mit Ausbruch kleiner juckender urtikariaartiger Effloreszenzen in der Umgebung der geröteten Injektionsstelle, die sich bald über den ganzen Körper, oft symmetrisch, ausbreiten. Die Quaddeln sind meist nicht sehr beständig; sie bleiben oft nur Stunden bestehen, können aber auch tagelang persistieren. Dieses Serumexanthem ist eine der häufigsten Erscheinungen der Serumkrankheit. Zu ihm gesellen sich im weiteren Verlaufe meist Fieber, Drüsenschwellungen und Ödeme. Gerade die Ödeme sind eines der konstantesten Symptome. Während ihres Auftretens steigt das Körpergewicht, wie *v. Pirquet* durch sorgfältige Wägungen feststellte, erheblich, um mit deren Zurückgehen gleichfalls wieder zu sinken. Die Nierenfunktion ist dabei nur selten gestört, und ebenso selten dementsprechend das Vorkommen von Eiweiß im Urin. Treten Gelenkschmerzen auf, so beeinflussen sie das Allgemeinbefinden stets stark. Wenn die Exantheme eine mehr diffuse Rötung der Haut zur Folge haben, kann die Differentialdiagnose zwischen Serumexanthem und Scharlach in Frage kommen. Bei der Serumkrankheit fehlen zum Unterschiede von Scharlach die Schleimhauterscheinungen im Rachen. Für Serumkrankheit spricht außerdem das Auftreten lokaler Effloreszenzen an den Gliedmaßen und regionärer Drüsenschwellungen.

Bei den Reinjizierten treten die genannten Erscheinungen, namentlich das Exanthem und Ödem, oft nur wenige Stunden nach der Serumeinspritzung und dann in stürmischer Weise auf. Es ist also nicht nur die Inkubationszeit verkürzt, sondern die Reaktion ist auch eine verstärkte, rascher verlaufende. Diese sofortige verstärkte Reaktion findet sich nach *v. Pirquet* vor allem dann, wenn die Reinjektion 3—8 Wochen nach der Einspritzung großer Dosen von Serum erfolgt. Hier haben wir es mit einem anaphylaktischen Shock zu tun, worauf auch die sonstigen Symptome, Schwindel, Herzschwäche, Unruhe und Exzitationszustände, gefolgt von Schwäche und leichter Benommenheit, hindeuten. An den Shock schließen sich dann häufig Ödeme und Exantheme an.

Gesichtspunkte der Anaphylaxieforschungen für die Praxis.

Der Arzt sollte es nie unterlassen, bei dem Auftreten von stärkeren Exanthemen und Ödemen, von Schwindel und Herzschwäche, wie sie in seltenen Fällen nach der Seruminjektion beobachtet werden, die Ursache des Phänomens näher zu erforschen und vor allem nach den oben mitgeteilten Gesichtspunkten zu untersuchen, ob es sich um

eine Serumidiosynkrasie erstmals mit Serum Injizierter, oder um die Serumkrankheit (spezifische Anaphylaxie) Reinjizierter handelt. Es wäre dabei zweckmäßig auch zu prüfen, ob die Überempfindlichkeit durch eine vorausgegangene Injektion von Serum allein erfolgt ist, oder ob sie zurückzuführen ist auf die kombinierte Wirkung von Serum und im Körper kreisendem Toxin, die z. B. bei der Serumbehandlung Diphtheriekranker oder Tetanuskranker eintreten kann. Bei hochgradiger Serumempfindlichkeit mit sofortiger Reaktion wird man die letztere Möglichkeit ins Auge zu fassen haben. Für den Praktiker ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen die Pflicht, Patienten, die schon einmal mit Serum behandelt waren, namentlich bei verdächtigen Erkrankungen, z. B. Diphtherie, auf den Eintritt etwas stärkerer Reaktionserscheinungen aufmerksam zu machen und eventuell durch geeignete Hilfsmittel bedrohlichere Erscheinungen, z. B. Herzschwäche, von vornherein zu bekämpfen. Die Serumkrankheit auf Grund der Tierversuche als eine große Gefahr für Reinjizierte hinzustellen, wäre verkehrt, denn unglücklich verlaufene Fälle beim Menschen, die mit Sicherheit auf die Seruminjektion zurückzuführen wären, sind bis jetzt trotz Verwendung großer Serummengen, wie sie z. B. bei Benutzung des Streptokokkenserums notwendig sind, nicht vorgekommen. Größte Vorsicht ist allerdings für die intravenösen Seruminjektionen Reinjizierter geboten.

Die Behandlung der Serumkrankheit, gleichgültig, ob es sich um zum ersten oder zum zweiten Male Injizierte handelt, kann natürlich nur eine symptomatische sein. Es kommt in erster Linie die Anwendung von Medikamenten, z. B. in Salbenform, in Frage, die den Juckreiz und die Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle und der Drüsen herabzusetzen geeignet sind. Sehr günstig sollen vielfach Dauerbäder der Extremitäten und bei höherem Fieber kalte Packungen wirken.

Prophylaxis der Serumkrankheit.

Die wesentliche Prophylaxe der Serumkrankheit wird darauf gerichtet sein müssen, das Serum in möglichst kleinen Mengen zu verwenden. Die Diphtheriesera werden heutzutage fast überall (*Höchster Farbwerke, Schering, Merck, Rüte* und *Enoch, Sächsisches Serumwerk* in Deutschland, *Schweizer Seruminstitut* in Bern, *Parke, Davis & Co.* in den Vereinigten Staaten von Nordamerika) so hochwertig hergestellt, daß die Heildosis selbst für schwere Fälle (1000—2000 I.-E.) in $2^1/_2$—6 *ccm* enthalten ist. Die Verwendung allzu frischen Serums ist deshalb nicht erwünscht, weil ein Teil der hier in Betracht kommenden Eiweißkörper durch das Lagern nach 1—2 Monaten zugrunde geht. Es findet ein Abbau der Anaphylaktogene im flüssigen Serum statt, von denen nach 3—4monatigem Lagern des Serums unverändert nur noch verhältnismäßig geringe Mengen vorhanden sind. Auch Erwärmung des Serums auf 55—58° führt zu einer Veränderung der Anaphylaktogene im Sinne einer Abschwächung.

Trotzdem wir über ein wirksames Mittel zur Verhütung der Serumkrankheit noch nicht verfügen, wird sich doch kein Therapeut heutzutage durch die geschilderten Nebenwirkungen des Serums veranlaßt sehen, die heilsamen Wirkungen der Serumtherapie unausgenützt zu lassen, denn schwerere Krankheitserscheinungen sind selbst bei sehr großen subkutanen Serumdosen nur sehr selten, und ungünstig verlaufene Fälle, die mit Sicherheit auf die Seruminjektion zurückzuführen wären, sind, wie gesagt, selbst bei Reinjektion noch nicht bekannt geworden. Die Serumkrankheit ist eine vorübergehende, oft allerdings unangenehme

Reaktion des Körpers, die indessen nie bleibende Organschädigungen hinterläßt. Bei intravenösen Seruminjektionen oder in solchen Fällen, wo während der letzten 1—2 Jahre Serum der gleichen Tierart einem Menschen injiziert wurde, kann nach dem Vorschlage von *Neufeld* versucht werden, durch kleine, der Injektion des Heilserums subkutan vorher einverleibte Serumgaben, z. B. $^1/_5$—$^1/_{10}$ *ccm* im Anfangsstadium der Anti-Anaphylaxie zu setzen. Durch das präventiv injizierte Serum sollen allmählich die Reaktionskörper aufgebraucht werden, sodaß die nachfolgende Einverleibung größerer Serummengen nur wenige oder gar keine Reaktionskörper findet.

Literatur.

M. Arthus, La séro-anaphylaxie du lapin. Compt. rend. Acad. Sciences, T. 148, Fasc. 15.
— La séro-anaphylaxie du chien. Ebenda, T. 148, Fasc. 15.
U. Friedemann, Über die Kriterien des anaphylaktischen Zustandes. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 2.
Richet, De l'anaphylaxie et des toxogènines. Ann. de l'Institut Pasteur, T. 22.
R. Otto, Über Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serumüberempfindlichkeit. *Kolle-Wassermanns* Handbuch, Ergänz.-Bd. 2, 1908.
— Die Gefahr der Reinjektion von Heilserum. Therapie der Gegenwart, 1908, Heft 1.
v. Pirquet, Allergie. Berlin, Jul. Springer, 1907.
Dörr, Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Referate 1910.
Kraus & Biedl, Dörr, Friedemann, Friedberger, Bericht über die 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin 1910, Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 47, Beiheft.
v. Pirquet u. *Schick*, Die Serumkrankheit. Wien, Deuticke, 1905.
Sobernheim, Die Lehre von der Immunität. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 1. Leipzig, S. Hirzel, 1909.
Friedberger, Übersichtsreferat. Münch. med. Wochenschr., 1910.

13. VORLESUNG.

Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik.

I. Methodik der Agglutinationsversuche.

Quantitativer Agglutinationsversuch.

Die von *Pfeiffer* und *Kolle* angegebene Methodik der Agglutinationsreaktion ist folgende:

Durch gleichmäßige Vermischung mit frisch bereiteter, behufs völliger Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter 0·8proz. Kochsalzlösung werden in kleinen, graduierten, sterilen Meßzylindern eine Verdünnung von 1 : 10 und, von dieser ausgehend, weitere Verdünnungen des Serums hergestellt. Wenn z. B. in einem neuen Meßzylinder 1 *ccm* der 10fachen Verdünnung mit 9 *ccm* Kochsalzlösung gut vermischt wird, erhält man eine Verdünnung 1:100, 1 *ccm* der letzteren mit 4 *ccm* Kochsalzlösung aufgefüllt und gut durchgemischt, ergibt eine 500fache Verdünnung usw. Man gießt nun aus den einzelnen signierten Meßzylindern je 1 *ccm* in ein steriles Reagenzglas und hat dann, je nachdem es für nötig erachtet wird, eine kleinere oder größere fortlaufende Reihe der Verdünnungen, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 und eventuell so weiter. Man arbeitet also stets mit den gleichen Flüssigkeitsmengen, die nur verschiedene, genau bestimmte Mengen des spezifischen Serums enthalten. In jedem dieser Röhrchen wird nunmehr die gleiche Menge 18stündiger Agarkulturmasse an der Wand fein verrieben, allmählich in die Flüssigkeit hinabgeschwemmt und durch Schütteln gleichmäßig verteilt, so daß eine ganz homogene, von Bröckelchen freie Aufschwemmung entsteht. Man benutzt hierzu nach *R. Pfeiffers* Vorgang Platinösen, die man sich selber so eicht, daß sie 2 *mg* Kulturmasse fassen. Die Möglichkeit, daß auf diese Weise stets gleiche Kulturmengen eingesät werden, kann zwar auf den ersten Blick angezweifelt werden, doch ist die „Normalöse“, wie zahlreiche Messungen und Wägungen ergeben haben, ein viel konstanteres Maß, als man von vornherein glauben möchte. Wenn man auf die Methode eingeübt ist und stets Ösen von gleich starkem Platindraht verwendet, die sich mit Hilfe eines Ösenmaßstabes (nach *Czaplewski*) leicht gleichmäßig herstellen lassen, so sind jedenfalls die Schwankungen des Fassungsvermögens so unbedeutend, daß sie als wesentliche Fehlerquellen nicht in Betracht kommen. Die Genauigkeit des beschriebenen Verfahrens ist oft ausprobiert worden dadurch, daß verschiedene Arbeiter die Wirksamkeit desselben Serums genau austitrierten: fast stets haben die Resultate bis auf Bruchteile eines Milligramms genau übereingestimmt.

Die Röhrchen mit den Serum-Kultur-Aufschwemmungen werden nun für eine bestimmte Zeit in den Thermostat bei 37° C oder 50° C (vgl. S. 140) gesetzt und nach Ablauf dieser Frist untersucht. Man soll dabei die Flüssigkeit, die sich in dem schräg gehaltenen Reagenzglas

in dünner Schicht ausbreitet, mit bloßem Auge oder höchstens durch schwache Lupenvergrößerung betrachten, zweckmäßig von unten nach oben gegen das von der Zimmerdecke reflektierte Tageslicht sehend.

Anstatt in jedem Röhrchen die mit der Normalöse abgemessene Kulturmenge einzeln zu verreiben, kann man auch von einer homogenen Aufschwemmung der Bakterien gleiche Mengen mittelst einer Pipette dem Inhalt der einzelnen Röhrchen zufügen. Dieses Verfahren wird namentlich dann häufig angewendet, wenn in einem Laboratorium öfters zu gleicher Zeit verschiedene Sera den gleichen Bakterienarten gegenüber zu prüfen sind, z. B. in Typhusuntersuchungsanstalten. Die mit der Kulturaufschwemmung übertragene Flüssigkeitsmenge muß in diesem Falle naturgemäß bei der Feststellung der Serumkonzentration in den einzelnen Röhrchen berücksichtigt werden. Vorbedingung für einwandfreie Resultate bei diesem Verfahren ist die Verwendung einer Aufschwemmung, die keinerlei Bakterienklümpchen enthält, also durchaus homogen ist. Man kann Agarkulturaufschwemmungen in Kochsalzlösung oder, was weniger empfehlenswert ist, in Bouillon verwenden oder aber Bouillonkulturen. Durch längeres Schütteln wird man eine gleichmäßige Verteilung in der Suspension erreichen. Es empfiehlt sich aber in jedem Falle, sich vor der Verwendung davon zu überzeugen, daß Bakterienklümpchen in der Aufschwemmung nicht vorhanden sind.

Da abgetötete Bakterien die Agglutinationsreaktion ebenso geben wie lebende, werden häufig abgetötete Kulturen oder Kulturaufschwemmungen für die hier in Frage stehenden Zwecke benutzt. So empfiehlt *Proescher* für die Untersuchung des Serums Typhuskranker Typhusbouillonkulturen, die nach 1tägigem Wachstum bei 37° durch Zugabe von 1 Teil Formalin (40proz. Formaldehydlösung) auf 100 Teile Typhusbouillon abgetötet wird. Die Formalin-Typhusbouillon bleibt in einem hohen Meßzylinder 2 Tage bei 37° stehen. Dabei bildet sich ein Bodensatz von Teilen, die bei der Agglutinationsprüfung nur störend sein würden. Es wird deshalb nur die von diesem Bodensatz abgegossene Formalin-Typhusbouillon verwendet, die sich im Eisschrank wochenlang gebrauchsfähig erhält und vor jedem Gebrauch durchgeschüttelt wird.

In ähnlicher Weise kann man sich auch brauchbare Aufschwemmungen anderer Bakterienarten, sofern sich diese gut suspendieren lassen und in Bouillon nicht von Haus aus in Haufen- oder Kettenform wachsen, herstellen. Es kommt dabei aber viel auf die Zusammensetzung des Nährbodens und das Alter der Kultur an. Daß die Dichte der verwendeten Aufschwemmungen immer die gleiche sein muß, bedarf kaum der Erwähnung, denn nur wenn Agglutinin und agglutinable Substanz stets im richtigen Verhältnis zueinander stehen, können gleichmäßige und mit den Resultaten anderer Versuche vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

Sehr beliebt für die Ermittlung des Agglutiningehaltes eines Serums ist auch eine von *Neisser* angegebene Agglutinationsmethode. Sie wird folgendermaßen ausgeführt: Man stellt sich mit physiologischer Kochsalzlösung eine 10fache Verdünnung des Serums her und füllt von ihr in Nr. I und II mehrerer bereitgestellter Reagenzröhrchen je $^1/_2$ *ccm*. In Röhrchen Nr. II, III, IV usf. verbringt man dann je $^1/_2$ *ccm* Kochsalzlösung. Nun wird der Inhalt des Röhrchens II gut durchmischt und von ihm $^1/_2$ *ccm* in Röhrchen III, aus dem gut durchmischten Inhalt des Röhrchens III $^1/_2$ *ccm* in Röhrchen IV, aus diesem wieder $^1/_2$ *ccm* in Röhrchen V usw. übertragen. Wenn nunmehr noch in jedes einzelne

Röhrchen $^1/_2$ *ccm* Kulturaufschwemmung (z. B. Formalin-Typhusbouillon nach *Proescher*) übertragen und mit den Serumverdünnungen sorgfältig vermischt wird, dann hat man in Röhrchen I 1 *ccm* einer 20fachen, in Röhrchen II 1 *ccm* einer 40fachen, in Röhrchen III 1 *ccm* einer 80fachen, in Röhrchen IV 1 *ccm* einer 160fachen Verdünnung des zu prüfenden Serums usw. mit stets gleicher Kulturmenge. Der Inhalt der einzelnen Röhrchen wird dann in Blockschälchen ausgegossen und bei schwacher (ungefähr 50facher) Vergrößerung beobachtet.

Die Zeit, in der die Reaktion vor sich geht, ist nicht für alle Bakterienarten gleich: bei beweglichen Bakterien tritt die Zusammenballung schneller ein als bei unbeweglichen Arten. Bei Ruhrbazillen und Meningokokken z. B. beurteilt man den Erfolg der Agglutinationsversuche zweckmäßig erst nach 24stündiger Einwirkung des Serums bei 37° C, während bei Choleravibrionen bereits nach 1 Stunde der Ausfall der Reaktion entschieden werden kann. Bei unbeweglichen Bakterien kann der Eintritt der Reaktion beschleunigt werden, wenn durch vorsichtiges Hin- und Herbewegen der Aufschwemmungen die Bakterien miteinander in nähere Berührung gebracht werden. Die Reaktion ist dann als positiv anzusehen, wenn sich deutliche Häufchenbildung nachweisen läßt. Nach längerem Stehen sinken die Bakterienklümpchen zu Boden und lassen die über ihnen befindliche Flüssigkeit klar. Bei unbeweglichen Bakterienarten bildet sich nach längerer Zeit auch in den Kontrollröhrchen (s. u.) ein Bodensatz; dieser letztere löst sich jedoch beim Umschütteln wieder zu einer homogenen Aufschwemmung auf und unterscheidet sich dadurch deutlich von demjenigen agglutinierter Bakterienhäufchen, welch letztere auch bei kräftigem Schütteln als solche erhalten bleiben.

Die Prüfung einer größeren Anzahl verschiedener Verdünnungen (Skala) ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil frische hochwertige Immunsera von Menschen und Tieren in stärkeren Konzentrationen mitunter nicht agglutinierend wirken. Es kann beispielsweise ein Typhusserum, das einen Titer von 1 : 20000 hat, bei 1 : 20 und 1 : 50 wirkungslos sein. Das Auftreten derartiger „Hemmungszonen" ist so zu erklären, daß in frischen Seris besondere thermolabile Körper vorhanden sind, die eine stärkere Avidität zu den Bakterienrezeptoren haben als die Agglutinine, sich an die agglutinable Substanz verankern und so die Bindung der Agglutinine verhindern. Bei stärkeren Verdünnungen fällt die störende Wirkung dieser Körper fort, weil sie in diesen in größerer Menge nicht mehr vorhanden sind. Die Annahme einiger Autoren, daß es sich um bakteriolytische Wirkungen der starken Serumkonzentrationen handle, welche die Agglutinationswirkungen verhinderten, ist irrig.

Die richtige Agglutination ist ein fortschreitender Prozeß, d. h. die Häufchenbildung nimmt im Verlaufe einer gewissen Zeit an Intensität zu. Ferner ist die Intensität der Agglutination natürlich abhängig von der Serumkonzentration. Man soll sich daher niemals auf die Untersuchung nur einer Serumverdünnung beschränken, sondern soll immer eine zusammenhängende Reihe von Verdünnungen bis zu dem Grenzwert des Serums hin prüfen. Man wird dann finden, daß die Häufchenbildung z. B. bei 1 : 50 stärker ist als bei 1 : 100, und daß die Häufchen dann immer feiner werden, bis sich jenseits der Titergrenze solche überhaupt nicht mehr feststellen lassen.

Die mikroskopische Beurteilung der Agglutinationsreaktion ist für Zwecke der Praxis weniger empfehlenswert als die makroskopische,

da hierbei schon dem subjektiven Urteil des Einzelnen ein größerer Spielraum bleibt. Sie darf, wenn sie geübt wird, nur mit der schwachen Vergrößerung angestellt werden, der Gebrauch der Ölimmersion ist für diese Zwecke durchaus zu verwerfen.

Vorbedingung für beweisende Agglutinationsversuche mit Tierimmunseris ist vor allem die Verwendung eines hochwertigen Serums, das mindestens einen Titer von 1 : 1000 haben soll, d. h. von dem 1 *mg*, verteilt in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung, genügen soll, um eine Normalöse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse zur Agglutination zu bringen.

Kontrollproben.

Zum einwandfreien Nachweis einer spezifischen Agglutination durch derartige Sera sind weiterhin gewisse Kontrollproben unerläßlich. Zunächst ist:

1. zu beweisen, daß nicht normales Serum der gleichen Tierart, von der das spezifische Immunserum gewonnen wurde, ebenfalls in höherem Grade auf die zu untersuchende Kultur agglutinierend wirkt. Man nimmt dazu gewöhnlich eine Konzentration des normalen Serums, die, je nach der Wertigkeit des Immunserums, 10- oder 100fach stärker ist als die letzte wirksame Verdünnung des letzteren; also bei Verwendung eines Typhus-Kaninchenserums vom Titer 1 : 2000 darf eine Verdünnung 1 : 200 normalen Kaninchenserums nicht agglutinierend wirken, oder z. B. gegenüber einem positiven Ausfall der Reaktion durch 1 : 20000 Cholera-Pferdeserum muß eine 200fache Verdünnung normalen Pferdeserums wirkungslos sein;

2. ist zu zeigen, daß die Verdünnungsflüssigkeit, also die 0·8proz. Kochsalzlösung, für die Agglutination indifferent ist. Kulturen, die lange Zeit in Laboratorien immer nur auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet wurden, werden nämlich mitunter schon in physiologischer Kochsalzlösung zusammengeballt, doch hat dieser Vorgang mit der echten Agglutination natürlich nichts zu tun (sogenannte Pseudoagglutination);

3. ist schließlich eine Kontrolle anzusetzen, die beweist, daß das gebrauchte Immunserum auch wirklich spezifische Wirkung hat und eine bekannte Kultur derjenigen Bakterienart, mit der es hergestellt wurde, bis zu den vorgeschriebenen Verdünnungen hin typisch agglutiniert.

„Orientierende" Agglutinationsprobe.

Neben der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität ist noch die sogenannte „orientierende Agglutinationsprobe" zu erwähnen. Hier wird in je einem Tröpfchen zweier verschiedener, der Titergrenze nicht allzufern liegender Serumverdünnungen mit der Spitze der Platinnadel ein kleiner Bruchteil der isolierten Kolonie gleichmäßig verteilt. Wenn das Agglutinationsphänomen nicht alsbald nach dem Verreiben deutlich in Erscheinung tritt, werden die Tröpfchen in einem hohlen Objektträger eingeschlossen und für 20 Minuten in den Thermostaten verbracht. Das Urteil wird durch Betrachtung bei Lupenvergrößerung oder höchstens unter Anwendung einer schwachen Vergrößerung des Mikroskops gefällt. Auch hier sind natürlich die erwähnten Kontrollproben anzustellen. Dieses Verfahren dient, wie schon sein Name ausdrückt, in erster Linie zur Orientierung und wird benutzt, um auf den mit dem Untersuchungsmaterial beschickten Agarplatten diejenigen isolierten Kolonien herauszufinden, die man als „verdächtig" zur Anlegung von Reinkulturen und weiterer Differenzierung abzuimpfen hat. Nur dann, wenn das Resultat über allem Zweifel erhaben ist, kann dem Ausfall der orientierenden Agglutinationsprobe Bedeutung beigemessen werden. Ein endgültiges Urteil aber darf, namentlich wenn es sich um die

Diagnose erster Fälle, z. B. bei Cholera oder Pest, handelt, erst nach der quantitativen Bestimmung der Agglutinabilität der Reinkultur, die aus dem Rest jener isolierten Kolonie gewonnen wurde, abgegeben werden.

II. Untersuchung mittelst spezifischer Bakteriolysine.

Die Prüfung eines Serums auf spezifisch bakteriolytische Wirkungen geschieht entweder im Tierversuch (nach *Pfeiffer*) oder in vitro nach der von *Ehrlich* und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Die letztere gibt, wie von vornherein bemerkt sein mag, bei weitem nicht so gleichmäßige Resultate, wie der Tierversuch. Zudem erfordert der bakterizide Reagenzglasversuch peinlichst steriles Arbeiten und eine gewisse Übung, wenn anders gleichmäßige und einwandfreie Resultate erzielt werden sollen.

Pfeifferscher Versuch.

Die Methodik des sogenannten „*Pfeiffer*schen Versuches" ist folgende:

Die Verdünnungen des Serums — nehmen wir als Beispiel ein Cholera-Kaninchenserum mit einem Titer von 1:10000 — werden in analoger Weise, wie es bei den agglutinierenden Seris beschrieben wurde, hergestellt. Als Verdünnungsflüssigkeit ist hier aber anstatt Kochsalzlösung Bouillon zu nehmen. In je 1 *ccm* zweier verschiedener, der Titergrenze naheliegender Verdünnungen, also in unserem Falle etwa der Verdünnungen 1 : 5000 und 1 : 8000, wird eine Öse (= 2 *mg*) 18stündiger, gut gewachsener Agarkultur gleichmäßig verteilt. Diese beiden Mischungen werden nun je einem Meerschweinchen von etwa 200 *g* Körpergewicht intraperitoneal eingespritzt. Auch hier müssen selbstverständlich Kontrollproben angesetzt werden und zu diesen dienen zwei andere gleichschwere Meerschweinchen. Von ihnen erhält das eine intraperitoneal die gleiche Menge der zu prüfenden Kultur mit einer entsprechend stärkeren Dosis normalen Serums derselben Tierart in der gleichen Flüssigkeitsmenge, also in 1 *ccm* eines etwa 200fach verdünnten normalen Kaninchenserums, während dem vierten Tier 1 Öse der zu prüfenden Kultur, in 1 *ccm* Bouillon aufgeschwemmt, intraperitoneal injiziert wird, um festzustellen, ob die Kultur für Meerschweinchen virulent ist. Bei den ersten beiden Tieren muß die Untersuchung des Peritonealexsudates im hängenden Tropfen nach 20 Minuten, spätestens nach 1 Stunde Körnchenbildung und Auflösung der Bakterien ergeben, während bei den beiden Kontrolltieren eine große Anzahl in ihrer Form gut erhaltener und gegebenenfalls lebhaft beweglicher Bakterien vorhanden sein muß. Die ersteren beiden Tiere bleiben, wenn das Serum spezifische Wirkung hat, am Leben, die Kontrolltiere gehen spätestens nach 24 Stunden zugrunde.

Bakterizider Reagenzglasversuch.

Der bakterizide Reagenzglasversuch wird derart angestellt, daß in einer Reihe von sterilen Reagenzgläsern zu gleichen Mischungen von Bakterienaufschwemmung und frischem komplementhaltigem Normalserum fallende Mengen des zu prüfenden Serums zugesetzt und gleichmäßig vermischt werden. Nachdem die Röhrchen 3 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten wurden, wird ihr Inhalt zu Agarplatten verarbeitet. Zweckmäßig wird dabei zunächst der Inhalt der Röhrchen in je eine frisch sterilisierte Petrischale ausgegossen und in dieser mit geringen Mengen Agars von 45° durch mehrfaches Schwenken so vermischt, daß er gleichmäßig über die ganze Platte verteilt ist. Ist Erstarrung eingetreten, so wird eine dünne Schicht sterilen Agars darübergegossen, damit später nicht durch ein Oberflächenwachstum die Be-

urteilung erschwert wird. Nach 12—18stündiger Bebrütung der fertigen Platten wird eine Zählung oder genauere Schätzung der ausgewachsenen Kolonien vorgenommen und auf diese Weise festgestellt, bis zu welchen Verdünnungen hin das Immunserum eine auffallende Verminderung der eingebrachten Keime bewirkt hat. Die letztere wird aus den Kontrollplatten zu ersehen sein. Sämtliche Röhrchen enthalten demnach die gleichen Flüssigkeitsmengen (2 *ccm*). Die Verdünnungen des Immun- und ebenso des Normalserums werden in der gleichen Weise, wie es beim Agglutinationsversuch besprochen wurde, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Als Bakterienaufschwemmung dient entweder eine 5000fache mit Bouillon hergestellte Verdünnung einer 24stündigen Bouillonkultur der betreffenden Bakterienart oder eine 50000fache Bouillonverdünnung von 1 Öse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse.

Wenn ein Serum auf Typhus-Bakteriolysine geprüft werden soll, so wird beispielsweise der Versuch sich folgendermaßen gestalten:

Röhrchen	Inhalt	Wann zu Platten gegossen	Resultat: Zahl der Kolonien
1	½ *ccm* {Bakt.-Aufschw.} + ½ *ccm* {norm. Kan.-Ser. 1:10} + 1 *ccm* {Typh.-Ser.} 1 : 10	nach 3 Stunden	∞
2	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 20		ca. 100000
3	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 50		„ 100
4	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 100		0
5	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 200		0
6	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 500		0
7	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 1000		„ 100
8	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 2000		„ 500
9	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 5000		„ 100000
10	½ „ „ + ½ „ „ + 1 „ „ 1 : 10000		∞
Kontr. I	½ *ccm* {Bakt.-Aufschw.} + 1½ *ccm* {phys. Kochsalzlösung}	sofort!	ca. 10000
II	½ „ „ + 1½ „ „	nach 3 Stunden	∞
III	½ „ „ + 1 „ „ + ½ *ccm* {norm. Kan.-Ser. 1 : 10}		∞

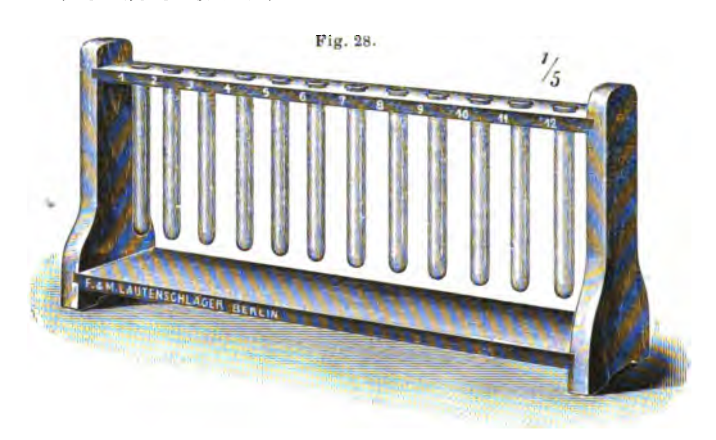
In diesem Beispiel ist durch das geprüfte Immunserum eine spezifisch-bakteriolytische Wirkung auf Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1:2000 ausgeübt worden. Das Versagen der bakteriziden Fähigkeit bei den Verdünnungen 1 : 10 und 1 : 20 ist durch Komplementablenkung (vgl. S. 130) zu erklären.

III. Die Untersuchung mittelst spezifischer Präzipitine.

Wenn es sich beispielsweise um einen alten, auf Leinwand angetrockneten Blutrest handelt, von dem festgestellt werden soll, ob er von einem Menschen herrührt oder nicht, so wird dieser zunächst in geringen Mengen physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt und die entstehende Lösung klar filtriert, eventuell unter Zuhilfenahme eines *Berkefeld*- oder eines *Silberschmidt*schen Mikrofilters. Nach *Uhlenhuth* und *Weidanz* verfährt man dann folgendermaßen:

In ein kleines, für diese Zwecke besonders hergestelltes Reagenzglasgestell (Fig. 28) werden 6 oder 7 möglichst gleich dicke und gleichlange Röhrchen eingehängt. Das Holzgestell gibt deren Nummern an. In Röhrchen I und II werden mit einer Pipette je 1 *ccm* der zu untersuchenden Blutlösung gebracht. Zu Röhrchen III wird 1 *ccm* der dem zugehörigen Antiserum entsprechenden Blutlösung gegeben. Röhrchen IV und V werden mit je 1 *ccm* der Kontrollblutlösungen (z. B. Schweine- und Rinderblut) beschickt. In Röhrchen VI wird 1 *ccm* steriler 0·85proz. Kochsalzlösung gegossen. Als weitere Kontrolle würde in einzelnen Fällen dann noch Röhrchen VII mit einem Auszuge des in Frage kommenden Stoffes beschickt werden.

Fig. 28.



Reagenzglasgestell für Präzipitinversuche.

Zu den einzelnen mit je 1 *ccm* Lösung gefüllten Röhrchen mit Ausnahme des Röhrchens II wird je 0·1 *ccm* von dem in einem Vorversuch geprüften Antiserum mit einer graduierten Pipette (1 *ccm* mit 100 Teilstrichen) zugesetzt, während in Röhrchen II 0,1 *ccm* normales, vollständig klares Kaninchenserum gegeben wird.

Zeigt das Antiserum in den Aufbewahrungsröhrchen einen Bodensatz, so benutzt man, um ein Aufrühren nach Möglichkeit zu vermeiden, am besten eine Kapillarpipette. Eine solche stellt man sich durch Ausziehen eines Glasrohres von 5 *mm* Durchmesser selbst leicht her. Hat man die Pipette vor dem Aufziehen des Serums genau kalibriert, so kann man 0·1 *ccm* direkt in die einzelnen mit Untersuchungs- und Kontrollflüssigkeit beschickten Röhrchen abtropfen lassen. Das Kalibrieren der Pipette geschieht in der Weise, daß man vorher mit einer dünnen, genau graduierten Pipette 0·1 *ccm* Kochsalzlösung in ein Uhrschälchen oder einen Färbeklotz bringt, die Flüssigkeit dann mit der Kapillarpipette vollständig aufsaugt, langsam abtropfen läßt und die Tropfen zählt. Die Anzahl der Tropfen (gewöhnlich 6) entspricht dann etwa 0·1 *ccm*.

Beim Zusetzen des Serums zu den einzelnen Flüssigkeiten hat man darauf zu achten, daß es möglichst an der Wand des Reagenzröhrchens herunterfließt und nicht direkt auf die Flüssigkeit getropft wird. Das zugesetzte Serum sinkt in ihr in der Regel als spezifisch schwerer zu Boden. Die Röhrchen dürfen nach dem Serumzusatz nicht geschüttelt werden, weil sonst die beginnende Reaktion nicht so deutlich in die Erscheinung tritt.

Die Reaktion soll bei Zimmertemperatur, nicht im Brutschrank vor sich gehen. Wenn sie als positiv gelten soll, muß sofort oder spätestens nach 2 Minuten die Reaktion als hauchartige Trübung am Boden der Röhrchen I und III sichtbar sein. Ist die Schichtung sehr vorsichtig erfolgt, so zeigt sich die Trübung in Form eines deutlich sichtbaren Ringes an der Berührungsfläche zwischen Untersuchungsflüssigkeit und Serum. Innerhalb der ersten 5 Minuten muß sich die hauchartige Trübung in eine mehr wolkige verwandeln, die sich dann nach weiteren 10 Minuten gewöhnlich als flockiger Bodensatz absetzt. Die Röhrchen II, IV, V, VI und VII müssen im Verlauf der gesamten Untersuchungszeit vollkommen unverändert klar bleiben. Später etwa entstehende Trübungen dürfen als positive Reaktion nicht aufgefaßt werden. Um die Reaktion in der geschilderten Weise beobachten zu können, dürfen die Röhrchen, wie schon erwähnt, nicht geschüttelt werden. Zur besseren Beobachtung der Trübung werden sie bei durchfallendem Tages- oder künstlichem Licht betrachtet, indem zwischen Lichtquelle und Reagenzglas eine schwarze Tafel oder dgl. gehalten wird.

Bei regelrechtem Ausfall der Untersuchung beweist das Klarbleiben des Inhaltes von Röhrchen II (Zusatz von normalem Kaninchenserum zu der Untersuchungslösung), daß die in Röhrchen I auftretende Trübung nicht auf allgemein physikalische Einwirkung infolge von Kaninchenserumzusatz zu beziehen ist. — Röhrchen III (Zusatz von spezifischem Serum zu der homologen Blutlösung) dient nur zum Vergleich mit Röhrchen I und gibt nochmals über die Wirksamkeit des Antiserums Aufschluß. — Röhrchen IV und V beweisen, wenn ihr Inhalt klar bleibt, daß die in Röhrchen I sich bildende Präzipitation durch eine spezifische Wirkung des zugesetzten Serums hervorgerufen wird. — In Röhrchen VI soll sich zeigen, daß einmal das zur Verwendung gekommene spezifische Serum vollkommen klar ist und nicht opalesziert und daß außerdem die 0·85proz. Kochsalzlösung nicht schon an und für sich beim Zusatz des spezifischen Serums Trübungen bildet, wie das z. B. bei Leitungswasser der Fall sein würde. Röhrchen VII wird endlich den Beweis liefern, daß der Stoff, in dem das Blut eingesogen ist, nicht bereits für sich allein bei Zusatz des Antiserums eine Trübung hervorruft.

Kapillarmethode.

Stehen nur ganz kleine Mengen von Untersuchungsmaterial zur Verfügung, so bedient man sich mit großem Vorteil der Kapillarmethode, die von *Hauser* angegeben und unter *Uhlenhuths* Leitung von *Carnwath* zu dem im folgenden (nach *Uhlenhuth* und *Weidanz*) beschriebenen Verfahren modifiziert worden ist.

Man extrahiert die winzigen Blutspuren mit etwa 0·2 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung und überzeugt sich zunächst, ob die für die biologische Reaktion genügende Menge Eiweiß in Lösung übergegangen ist. Man kann dies daran erkennen, daß die durch das Hineinblasen von Luft in die Untersuchungsflüssigkeit entstehenden Blasen etwa $^1/_2$ Minute stehen bleiben. Die hieran jetzt anzuschließende Salpetersäurekochprobe wird so ausgeführt, daß man in einem sterilen Kapillarröhrchen etwas Untersuchungsflüssigkeit bis zur Höhe von etwa 2 *cm* aufzieht, dann das Röhrchen, nachdem die Flüssigkeit einige Zentimeter höher aufgezogen, an dem unteren Ende zuschmilzt und nunmehr durch Hineintauchen der Kapillare in kochendes Wasser die Untersuchungsflüssigkeit ebenfalls zum Sieden bringt. Darauf wird das zugeschmolzene Ende abgebrochen und die erhitzte Eiweißlösung auf einem reinen

Objektträger mit etwa dem vierten Teil 25proz. Salpetersäure zusammengebracht und gut gemischt. Tritt hierbei eine leicht opaleszierende Trübung auf, so ist die für die Reaktion vorschriftsmäßige Verdünnung vorhanden.

Zur Ausführung der Reaktion benutzt man ein kleines Metallgestell, das für 10 Röhrchen von 2 *mm* Durchmesser und 6 *cm* Länge Platz hat. Die Röhrchen stellt man sich jedesmal vor Ansetzen der Reaktion aus einem gereinigten Glasrohr selbst her. In die einzelnen Röhrchen werden bis zu einer Höhe von etwa 3 *mm* zuerst die in Frage kommenden Sera eingefüllt. Man bedient sich hierzu zweckmäßig der oben beschriebenen Kapillarpipette. Dann überschichtet man die einzelnen Sera vorsichtig mit der Untersuchungsflüssigkeit und den einzelnen Kontrollösungen ebenfalls bis zur Höhe von 3 *mm*. Bei positivem Ausfall der Reaktion tritt dann in den entsprechenden Röhrchen an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten ein deutlicher Ring auf, der sich nach oben immer mehr verbreitert, um sich später als flockiger Niederschlag in der Kuppe des Röhrchens anzusammeln. Bei dieser Methode kann man bequem mit 0·1 *ccm* Untersuchungsflüssigkeit auskommen.

IV. Technik des Nachweises von Opsoninen und bakteriotropen Substanzen.

Zum praktischen Nachweis von Normal- und Immunopsoninen hat *Wright* ein sinnreiches Verfahren angegeben, das durch Bestimmung des Grades der Phagozytose einen Rückschluß auf den Gehalt des Serums an diesen Substanzen gestattet und heute allgemein angewendet wird.

Wright hat für diese Bestimmungen einige neue technische Ausdrücke eingeführt. Unter „phagozytischer Zahl“ („Phagocytic count“) oder „absolutem opsonischem Index“ versteht er diejenige Durchschnittszahl von Bakterien, welche die Leukozyten unter dem Einflusse des Serums eines normalen Menschen in vitro aufnehmen (P_1). Die Zahl läßt sich leicht durch Auszählen der in einer bestimmten Anzahl von Leukozyten enthaltenen Keime und Division der ermittelten Zahl durch diejenige der ausgezählten Leukozyten erhalten. Der „opsonische Index“ oder der „relative opsonische Index“ gibt das Verhältnis der phagozytischen Zahl des normalen Menschen zu derjenigen an, die ein durch das betreffende Bakterium infizierter oder mit ihm spezifisch behandelter Mensch aufweist (P_2). Es wird die letztere Zahl durch die erstere dividiert. Der opsonische Index ist demnach $= \frac{P_2}{P_1}$, er stellt also einen Vergleichswert dar, keinen absoluten.

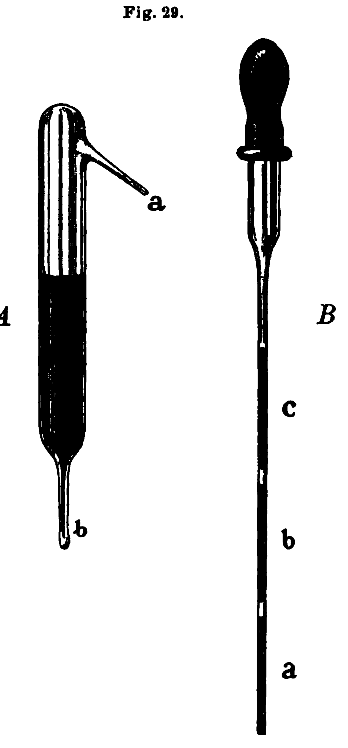
Für die Ausführung dieser Versuche benötigt man: 1. Leukozyten, 2. eine geeignete Bakterienemulsion, 3. Serum von Gesunden und 4. das Serum des Kranken, das auf seinen Gehalt an Opsoninen oder bakteriotropen Substanzen geprüft werden soll.

1. Die Gewinnung der Leukozyten ist verschieden, je nachdem es sich um tierische oder menschliche Leukozyten handelt. Im ersteren Falle empfiehlt es sich, Kaninchen oder Meerschweinchen einige Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon intraperitoneal oder intrapleural zu injizieren. Einige Stunden nach der Injektion dieser Flüssigkeiten hat sich ein reichliches leukozytenhaltiges Exsudat in der Bauchhöhle bzw. in der Pleurahöhle angesammelt, das aus dem lebenden Tier mit Glaskapillaren oder nach dessen Tötung mittelst einer

Spritze aufgesaugt werden kann. Die Exsudatleukozyten werden in gleicher Weise behandelt, wie es weiter unten für die Blutleukozyten ausgeführt ist.

Um menschliche weiße Blutzellen in größerer Menge zu erhalten, wird peripheres Blut z. B. aus der Fingerkuppe entnommen. Man umschnürt den desinfizierten Finger an der Wurzel mehrmals fest mit einem Band oder einem Taschentuch, sticht in die Kuppe ein und läßt einige Tropfen Blut austreten. Nach Lockerung der Umschnürung und Wiederumwicklung des Fingers wird der gleiche Vorgang 3—4mal wiederholt. Das austretende Blut (ungefähr 20—30 Tropfen) wird in kleinen Glasröhrchen aufgefangen, die mit einigen Kubikzentimetern einer 1·5proz. Lösung von Natriumcitrat (in physiologischer Kochsalzlösung) gefüllt sind, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Man zentrifugiert nun diese Blutaufschwemmung, nachdem die Mischung gut durchgeschüttelt ist, bei 2500 Umdrehungen 5 Minuten lang, pipettiert dann die über dem Sediment befindliche klare Flüssigkeit ab und ersetzt sie durch physiologische Kochsalzlösung. Dann wird durchschüttelt, wieder zentrifugiert und die klare Flüssigkeit wieder durch Kochsalzlösung ersetzt. Diese Waschung der Blutzellen muß noch ein drittes Mal wiederholt werden. Von dem Blutsediment wird nun die obere leukozytenreiche Schicht mittelst feiner Pipette abgehoben und für die Phagozytoseversuche benutzt.

Fig. 29.



Wrights Röhrchen.

Die Herstellung der Bakterienemulsion erfordert einige Übung, damit die Konzentration richtig getroffen wird. Es empfiehlt sich, eine geeichte Mastixlösung als konstantes Vergleichsobjekt für den Opaleszenzgrad der Emulsion zu benutzen und daraus die Konzentration abzuschätzen. Zur genauen Feststellung der in der Emulsion enthaltenen Bakterienzahl nimmt man nach *Wrights* Vorgang Zählungen vor, indem man die Bakterienemulsion zu gleichen Teilen mit Blut gut mischt und aus der Mischung gefärbte Präparate herstellt. Da die Zahl der Blutkörperchen bekannt ist, so kann man aus der Verhältniszahl von Bakterien und roten Blutkörperchen (in einem oder mehreren Gesichtsfeldern) die Bakterienzahl in der Kubikeinheit bestimmen. Die Zahl der Bakterien in einem Gesichtsfelde soll ungefähr die gleiche sein wie diejenige der roten Blutzellen. Die Aufschwemmungen von manchen Bakterienarten, z. B. von Tuberkelbazillen und Staphylokokken, sind eine gewisse Zeit haltbar, wenn sie mit Phenol versetzt werden.

Das Serum wird in gewöhnlicher Weise aus Blut gewonnen. Von *Wright* sind kleine Glasröhrchen mit zwei ausgezogenen Kapillarspitzen angegeben, die sich zum Aufsaugen des aus der Fingerkuppe fließen-

den Blutes besonders eignen (s. Fig. 29 *A*). Zu diesem Zwecke werden die Kapillarenden abgebrochen und das austretende Blut wird von dem *Wright*schen Haken automatisch aufgesogen. Alsdann bringt man die Röhrchen nach Abschmelzen der kapillaren Ansätze zur Gewinnung des Serums in die Zentrifuge.

Zur Ausführung des Versuches werden Bakterienemulsion, weiße Blutzellen (bei Verwendung von Menschenblut mit roten Blutkörperchen gemischt) und Serum zusammengebracht. Wenn man spezifische Bakteriotropine nachweisen will, muß das Serum durch einstündiges Erwärmen auf 60° C inaktiviert, d. h. von den Opsoninen des normalen Serums befreit werden.

Wright benutzt zur Mischung der drei Flüssigkeiten Glaskapillaren, die er sich aus mittelweiten Glasröhrchen im Bunsenbrenner auszieht (s. Fig. 29 *B*). Das dicke Ende der so hergestellten kleinen Pipette wird mit einer gutsitzenden Gummiklappe zum Saugen versehen. Nötigenfalls kann durch Wachs oder Paraffin ein sicher luftdichter Kappenverschluß hergestellt werden. Nachdem man an dem kapillaren Teile der Pipette mittelst des Fettstiftes eine Meßmarke angebracht hat, wird die Kapillare mit Hilfe der Saugkappe mit der Blutzellenaufschwemmung bis zur Marke gefüllt und darauf eine kleine Luftblase eingezogen. Nun saugt man, wiederum bis zur Marke, von der Bakterienemulsion nach und schließlich, nach abermaliger Einfügung einer Luftblase, ebensoviel Serum. Alsdann wird der gesamte Kapillareninhalt in eine sterile Glasschale ausgeblasen und durch mehrmaliges Wiederaufsaugen in die Kapillare und Wiederausblasen gemischt. Von der nunmehr homogenen Mischung wird unter Vermeidung von Luftblasen (senkrechtes Aufsetzen der Pipette) ein gewisser Teil bis in die Mitte der Kapillare aufgesogen und das untere Ende der letzteren abgeschmolzen. Sobald der gut gemischte Inhalt sich in der Kapillare befindet, wird diese für 10—60 Minuten in einen Brutschrank von 37° C gebracht oder in den von *Wright* angegebenen „Opsoniser“. Nach Ablauf dieser Zeit wird der Inhalt aus der Kapillare auf einen Objektträger ausgeblasen und in dünner Schicht mittelst eines anderen, an den Enden leicht abgerundeten Objektträgers ausgestrichen. Die Leukozyten werden in diesem Falle hauptsächlich am Ende des Ausstriches angetroffen.

Die Präparate werden in 3proz. Sublimatlösung 2—3 Minuten lang fixiert und nach Wasserspülung mit Thioninlösung gefärbt (gesättigte alkoholische Thioninlösung 10·0, 1proz. Karbolsäurelösung 100 *ccm*). Statt dieser kann man auch Methylenblaulösung nach *Löffler* oder die *May-Grünwald*sche Farblösung benutzen; bei Tuberkelbazillen wird die *Ziehl-Neelsen*sche Färbung angewendet.

Die Durchmusterung der Präparate erfolgt mit der Ölimmersion. Man zählt in jedem Präparat (s. Tafel 8) an verschiedenen Stellen die in 30 Leukozyten enthaltenen Bakterien. Der Durchschnitt ergibt die in Rechnung zu stellende Zahl. Findet man z. B. bei der Untersuchung auf Staphylokokkenopsonine, daß 30 Leukozyten des Gesunden aus der verwendeten Aufschwemmung 105 Staphylokokken aufgenommen haben, 30 Leukozyten des Kranken 60, so ist die phagozytische Zahl des ersteren 3·5, des letzteren 2·0. Der opsonische Index des Kranken gegenüber Staphylokokken beträgt in diesem Falle also $\frac{2{\cdot}0}{3{\cdot}5} = 0{\cdot}6$.

Die Bestimmung des Bakteriotropingehalts nimmt man nach *Neufeld* in der Weise vor, daß man das zu untersuchende Serum zunächst in der üblichen Weise inaktiviert und fallende Serummengen in gleichbleibendem Flüssigkeitsvolum zu gleichen Teilen einer Bakterienaufschwemmung und einer Leukozytenemulsion hinzusetzt (gewöhnlich 0·1 des zu untersuchenden Serums in verschiedener Verdünnung, 1 Teil Bakterienaufschwemmung und 2 Teile Leukozytenemulsion).

Die Auswertung des Serums wird dabei nicht in den von *Wright* angegebenen Kapillarpipetten vorgenommen, sondern in kleinen Reagenzröhrchen. Nachdem die zum Phagozytoseversuch nötigen Stoffe gemischt und gründlich durchgeschüttelt sind, werden die Röhrchen für $1^1/_2$ Stunden in den Brutschrank gebracht. Dann werden aus dem Bodensatz, nach Abguß der überstehenden Flüssigkeit, Ausstrichpräparate angefertigt, die in üblicher Weise gefärbt und durchmustert werden. Die kleinste Serummenge, die noch einen deutlich phagozytosebefördernden Einfluß bewirkt (im Vergleich zur Kochsalzkontrolle und derjenigen mit inaktiviertem Normalserum), zeigt den bakteriotropen Titer des Immunserums an.

Zum zahlenmäßigen Vergleich der Bakteriotropinwirkung verschiedener Sera benutzt man am besten ein und dieselbe Leukozytenaufschwemmung, da die biologische Leukozytenfunktion keineswegs stets gleich ist. Ist man dagegen gezwungen, mit verschiedenen Leukozytenaufschwemmungen zu arbeiten, so ist die Differenz in den absoluten Werten leicht durch Verwendung eines Standardserums zu korrigieren. Die Leukozyten werden durch vorherige intraperitoneale Injektion von Aleuronatbouillon aus der Bauchhöhle von Meerschweinchen gewonnen. Eine 2—3malige vorherige Waschung mit physiologischer Kochsalzlösung ist erforderlich, um das den Peritonealleukozyten anhaftende Komplement zu entfernen. Die Bakterienemulsion wird in analoger Weise hergestellt wie für den *Wright*schen Opsoninversuch.

V. Technik der sogenannten Komplementverankerung nach Bordet und Gengou.

Die Grundlagen dieser Versuchsanordnung beruhen auf der von *Bordet* und *Gengou* gefundenen Tatsache, daß manche Immunsera nach Mischung mit dem ihnen entsprechenden Antigen imstande sind Komplement zu fixieren. Die *Ehrlich*sche Theorie liefert den Schlüssel für das Verständnis dieses Phänomens. Die Rezeptoren II. Ordnung, auch Ambozeptoren genannt, haben die Funktion, die bakterien- und zellenauflösenden Stoffe des normalen Serums mit dem spezifischen Antigen zu fixieren.

Als Indikator für die Menge von Komplement, die gebunden oder nicht gebunden ist, wird ein hämolytisches System herangezogen. Dieses letztere besteht aus einem spezifischen hämolytischen Immunserum, das durch Vorbehandlung von Tieren, z. B. Kaninchen, mit Blutkörperchen einer anderen Tierart, beispielsweise Hammelblutkörperchen, gewonnen wurde, und einer Aufschwemmung der homologen Blutkörperchen. Die Ambozeptoren dieses Systems (spez. Hämolysine) vermögen die Blutkörperchen nur dann aufzulösen, wenn freies Komplement vorhanden ist.

Wenn man einer Mischung von Antigen, Serum und Komplement (Mischung I) das hämolytische System (Mischung II) zusetzt, ist man je nach dem Eintreten oder dem Ausbleiben der Hämolyse also imstande festzustellen, ob das Serum dem Antigen homologe Antikörper enthält oder nicht (vgl. Tafel 7, *Fig. 2*). Im ersteren Falle wird das in Mischung I enthaltene Komplement durch das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper gebunden und kann daher zum Zustandekommen der Hämolyse nicht mehr beitragen: die Auflösung der Blutkörperchen wird also ganz oder teilweise ausbleiben. Sind aber keine spezifischen Antikörper vorhanden, dann bleiben die Komplemente disponibel und rufen Hämolyse hervor. Es muß dieser theoretischen Erklärung noch hinzugefügt werden, daß manche Forscher, z. B. *Pfeiffer*, *Moreschi* u. a., die Verankerung des Komplements nicht als eine spezifische, nur durch Ambozeptorenwirkung bedingte Erscheinung ansehen, sondern sie auch auf andere Vorgänge, z. B. Präzipitation, zurückführen. Sicher ist jedenfalls, daß eine Komplementverankerung durch verschiedene nichtspezifische Substanzen erfolgen kann, z. B. durch normale Ambozeptoren und andere Körper, über deren Natur wir noch nichts Näheres wissen. Aus diesen Gründen ist zur Ausführung des Versuches eine einwandfreie Technik und die Heranziehung zahlreicher Kontrollen notwendig.

Die Methode der Komplementbindung kann aber nicht nur für den Nachweis spezifischer Antikörper in einem zu prüfenden Serum dienen, sie ist auch für den Nachweis von spezifischen Antigenen vielfach mit Erfolg benutzt worden. Wenn man ein in seiner Wirksamkeit bekanntes Immunserum zur Hand hat, so wird man durch das gleiche Verfahren feststellen können, ob ein Bakterienextrakt aus Bakterien gewonnen wurde, die dem Immunserum homolog sind, oder ob es sich um heterologe Bakterien handelte. Auch für die spezifische Serumdiagnostik solcher Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind oder nicht in Reinkultur gewonnen werden können, kann die Methode benutzt werden. In diesem Falle müssen an Stelle der Bakterienextrakte Organextrakte verwendet werden. Wir werden später bei Besprechung der Serumdiagnostik der Syphilis darauf zurückkommen.

Die nachfolgend besprochene Methodik hat sich bei der Identifizierung von Eiweißarten mit Hilfe von Eiweißimmunserum (*M. Neisser* und *Sachs*) bewährt und läßt sich daher mit Vorteil zur forensischen Blutdifferenzierung heranziehen. Auch bei der Bestimmung verschiedener Bakterienarten (z. B. Meningokokken, *Kolle* und *Wassermann*) leistet sie wertvolle Dienste. Es können zum Nachweis der zugehörigen spezifischen Bakterienantikörper bzw. zur Identifizierung der Bakterien sowohl Extrakte von Bakterien (sogenannte Autolysate), als auch formerhaltene Bakterien benutzt werden.

Die Versuchsanordnung ist verschieden, je nachdem es sich um die Bestimmung von Antigenen oder von Antikörpern handelt. Als Beispiel wollen wir einen Versuch besprechen, in dem gegenüber einer konstanten Antigenmenge Immunserum in fallenden Mengen verwendet wird.

Von dem Immunserum, das zwecks Zerstörung der in ihm enthaltenen Komplemente 1 Stunde bei 60° C inaktiviert worden ist, werden Verdünnungen mit 0·8proz. Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 usw. hergestellt. Das Bakterien-

extrakt muß keimfrei und genügend konzentriert sein. Man gewinnt es dadurch, daß man die Bakterienmasse von Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung abschwemmt und im Schüttelapparat 2 Tage lang schüttelt. Man nimmt auf je 1 Massenkultur (= 12 Agarröhrchen) 6 *ccm* Flüssigkeit. Damit keine fremden Keime wachsen, werden die Bakterienaufschwemmungen während des Schüttelns mit Phenol versetzt (1·0 *ccm* einer 5proz. Lösung auf 10 *ccm* Flüssigkeit). Nach Beendigung der Extraktion werden die Bakterien in einer Zentrifuge bei etwa 2500 Umdrehungen ausgeschleudert, um die klare, das Bakterienextrakt enthaltende Flüssigkeit zu gewinnen. Diese muß deutlich gelblich gefärbt sein. Das Antigen in Form der sterilen, klaren Extraktion wird in Mengen von 0·1—0·2 *ccm* den Immunserumverdünnungen, von denen in jedes Röhrchen 1 *ccm* eingefüllt ist, zugesetzt. Die Menge des Antigens soll im allgemeinen die Hälfte der ohne Serumzusatz allein nicht hämolysehemmenden Dosis betragen.

Hierauf wird das Komplement hinzugefügt. Am besten eignet sich als solches frisch gewonnenes Meerschweinchenserum, weil dieses wenig hämolytische Wirkungen auf Blutkörperchen anderer Tierarten ausübt. Das Serum darf nicht älter als 24 Stunden sein und wird, in gleicher Flüssigkeitsmenge verteilt, in einer Dosis von 0·05 oder 0·1*ccm* jedem Röhrchen zugesetzt. Die so hergestellten Mischungen von Antikörper, Antigen und Komplement werden 1 Stunde bei 37° C gehalten, damit sich die Fixierung des Komplements auf das Antigen durch Vermittlung des Immunkörpers vollziehen kann.

Darauf wird das hämolytische System hinzugefügt. Am meisten benutzt wird Serum von Kaninchen, die mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt wurden. Sowohl die zur Immunisierung der Kaninchen benutzten, wie die für die Anstellung der Hämolysinversuche bestimmten Hammelblutkörperchen werden 2—3mal mit 0·8proz. Kochsalzlösung durch Zentrifugieren ausgewaschen und möglichst frisch in 5proz. Emulsion in Kochsalzlösung verwendet. Das hämolytische Serum muß einigermaßen hochwertig sein, d. h. die komplett lösende Dosis des Serums muß gegenüber 1 *ccm* einer 5proz. Emulsion von Hammelblutkörperchen in 0·8proz. Kochsalzlösung bei Gegenwart von Komplement 0·005—0·001 *ccm* betragen.

Zur Feststellung der Komplementbindung wird jedem Röhrchen 1 *ccm* der 5proz. Blutkörperchenemulsion und darauf das hämolytische Serum in der doppelten Menge der niedrigsten komplett lösenden Dosis (z. B. bei einem Titer des Serums von 0·003 in Menge von 0·006) zugesetzt und die Röhrchen darauf wieder für 1 Stunde in den Brutschrank bei 37° C verbracht.

Es kann nach Ablauf dieser Zeit durch die Betrachtung ohneweiters festgestellt werden, in welchen Röhrchen freies Komplement vorhanden war. Da, wo das Komplement durch Vermittlung des Serums durch die Bakterien verankert ist, fehlt Hämolyse. Es ergibt sich, da fallende Mengen des Immunkörpers verwendet waren, eine Skala in den Röhrchen bezüglich der Hämolyse.

Von großer Wichtigkeit bei diesen Versuchen sind die Kontrollen. Es muß in jedem Falle durch Kontrollversuche festgestellt werden:

1. die Wirksamkeit des hämolytischen Systems mit Komplement (hämolytisches System + Komplement);

2. das Ausbleiben der Hämolyse *a)* im hämolytischen System bei Fortfall des Komplements (hämolytisches Serum + Blutkörperchen), *b)* im Gesamtversuch bei Fortfall des Komplements;

3. ob das Immunserum allein selbst in den größten verwendeten Mengen nicht komplementbindend ist (größte Dosis Antikörper + hämolytisches System + Komplement);

4. ob das Antigen nicht allein Komplement bindet.

Die Versuchsanordnung bleibt prinzipiell dieselbe, wenn statt der fallenden Mengen Serum stets die gleiche Menge Antikörper, dafür aber Antigen in fallenden Mengen zugesetzt wird. Diese letztere Versuchsanordnung ist vorzuziehen, wenn es sich um die Auffindung kleiner Mengen Antigen mittelst eines Immunserums handelt, während die erstere Anordnung für die Wertbestimmung der Antikörper gegen ein Antigen von bekannter Größe zweckmäßiger ist.

Wenn man statt der Bakterienextrakte formerhaltene abgetötete oder lebende Bakterien benutzt, wie es *Neufeld* vorgeschlagen hat, so bleibt auch hier die Versuchsanordnung prinzipiell die gleiche. Man hat in diesem Falle aber den Vorteil, daß man die mit Komplement und Antikörpern beladenen Bakterien abzentrifugieren und so eine nachträgliche Lockerung des Komplements verhindern kann.

Literatur.

Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb. Bd. 8 (1901).
R. Pfeiffer, Die Differentialdiagnose der Vibrionen mit Hilfe der Immunisierung. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 19, 1895.
Marx, Experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek von *Coler*, Bd. 9, Berlin, Hirschwald, 2. Aufl., 1907.
Sauerbeck, Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. *Lubarsch* und *Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie", Jahrg. 1907.
Wright, A short treatise on antityphoid-inoculation. London, Constable & Co., 1904.
Wassermann u. *Schütze*, Über eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Berliner klin. Wochenschr., 1901.
Pfeiffer u. *Kolle*, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagenzglase. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
Kolle u. *Martini*, Über Pest. Deutsche med. Wochenschr., 1902.
Neufeld u. *Rimpau*, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 40.
Uhlenhuth, Praktische Ergebnisse der forensischen Serodiagnostik des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., 1902.
Aschoff, *Ehrlichs* Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.
Sachs, Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. *Lubarsch* und *Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie", Jahrg. 1902.
Rostoski, Über den Wert der Präzipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweißkörper. Münchener med. Wochenschr., 1902.
Bordet u. *Gengou*, Annales de l'Institut Pasteur, 1901.
Wassermann u. *Bruck*, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Kolle u. *Wassermann*, Über Meningokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Bine u. *Lissner*, Technik der Opsoninbestimmung. Münchener med. Wochenschr., 1907.
Volk u. *Kreissl*, Technik und Methodik der Agglutination. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Jena, G. Fischer, 1909, Bd. 2.
Uhlenhuth, Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens (Präzipitinmethode). Ebenda.
Citron, Technik der *Bordet-Gengou*schen Komplementbindungsmethode in ihrer Verwendung zur Serodiagnostik der Infektionskrankheiten. Ebenda.

14. VORLESUNG.

Allgemeines über Bakteriotherapie und Serumtherapie.

I. Bakteriotherapie und die Bedeutung der Opsonine und bakteriotropen Substanzen.

Begriffsumgrenzung.

Die Bakteriotherapie, d. h. die spezifische Behandlung von Krankheiten mit Bakterienpräparaten, steht in einem innigen Zusammenhange mit der Serumtherapie. Sie ist nicht nur zeitlich deren Vorläufer gewesen, sondern sie wird auch dadurch in Beziehung zur Serumtherapie gebracht, daß im Serum der mit Bakterienpräparaten behandelten Kranken spezifische Stoffe ganz ähnlicher Art auftreten, wie sie im Serum gesunder Menschen und Tiere, die mit Bakterienprodukten behandelt werden, sich finden lassen. Es sollen hier nur die prinzipiell wichtigen Tatsachen über die spezifische Bakteriotherapie bei Infektionen mitgeteilt werden, die beweisen, daß es sich hier um eine spezifische Immunisierung während der Krankheit handelt. Aus dieser Begriffsumschreibung ergibt sich schon, daß wir unter Bakteriotherapie nicht diejenige Therapie verstehen, bei welcher kranken Menschen zu Heilzwecken heterologe Krankheitserreger einverleibt werden, z. B. die Einimpfung von Erysipelerregern bei Krebskranken oder die Anwendung von Hefepräparaten zur Heilung der Furunkulose. Bei der Impfung Krebskranker mit Erysipel handelt es sich um eine nicht spezifische Beeinflussung eines Krankheitsprozesses durch Erregung eines anderen; das karzinomatöse Gewebe zerfällt infolge des Ablaufes eines künstlich mit lebenden Streptokokken hervorgerufenen Erysipels. Es ist in diesem Falle also mehr die Wirkung der Entzündung, die reichlichere Zufuhr von Lymphflüssigkeit und die Änderung der Zirkulationsbedingungen, die zuweilen eine retrogressive Metamorphose des Karzinoms herbeiführt. Bei der Verwendung von Bakterienpräparaten könnte auch die nichtspezifische Erhöhung der Widerstandsfähigkeit therapeutisch in Frage kommen. Diese beruht zum Teil auf einer erhöhten Neubildung von weißen Blutzellen, die ins Blut oder in einzelne erkrankte Gewebe übertreten, und auf einer Verstärkung der phagozytären Tätigkeit der Freßzellen, sowie vielleicht auf einer Vermehrung der Komplemente bzw. Opsonine (Alexine), und wird gewöhnlich als Resistenz bezeichnet.

Geschichtliches.

Als klassisches Beispiel für die spezifische Bakteriotherapie kann die Behandlung Tuberkulöser mit Tuberkulin angeführt werden. *Koch* war bekanntlich der Erste, der die Behandlung einer chronischen Infektionskrankheit mit abgetöteten Kulturen ihrer Erreger bzw. deren Giften einführte. Der Einverleibung solcher Bakterienprodukte folgen spezifische Reaktionen, die neben therapeutischen Effekten auch diagnostische Rückschlüsse ermöglichen. Über das Wesen der Tuberkulinreaktion, deren Erklärung noch keineswegs vollständig gelungen ist und die auch heute noch zu lebhaften Kontroversen Veranlassung gibt, muß das Nähere beim Kapitel „Tuberkulose" nachgesehen werden. Es sei hier nur kurz bemerkt, daß die spezifische Bakteriotherapie der Tuberkulose, gleichgültig, welches der zahlreichen, mehr oder minder wertvollen Tuberkulinpräparate angewendet wird, nicht nur klinische Erfahrung voraussetzt, sondern auch eine sorgfältige Beobachtung des einzelnen Falles und eine sachgemäße Individualisierung verlangt. Das Körpergewicht des Kranken, die Fieberkurve, der Verlauf der Allgemein- und Lokalreaktion und die Symptome von seiten der verschiedenen Organe müssen für die Methode der Behandlung maßgebend sein. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen und namentlich die Dosierung des Präparates verlangen eine dauernde Überwachung des Kranken, wie sie am besten in Sanatorien durchgeführt wird. Auch die Berücksichtigung der Mischinfektion, das Studium der Ausbreitung des Krankheitsprozesses darf nicht vergessen werden. Es muß, mit anderen Worten, eine sorgfältige Auswahl der Fälle seitens des Arztes, der hier Kliniker und Immunisator zu gleicher Zeit ist, für die Behandlung erfolgen.

Bei akuten Infektionskrankheiten wurde das Prinzip der spezifischen Bakteriotherapie zuerst von *Beumer* und *Peiper* und nach ihnen von *Petruschky* versucht. Diese Autoren behandelten Typhuskranke mit dem von lebenden Bakterien befreiten Filtrate von Typhuskulturen oder mit abgetöteten Agarkulturen der Typhusbazillen. Die Heilerfolge waren allerdings so gering, daß diese Versuche von anderen Autoren nicht weiter verfolgt wurden und deshalb bald in Vergessenheit gerieten.

Bedeutung der Opsonine und Bakteriotropine für die Bakteriotherapie.

Einen neuen Aufschwung hat die Bakteriotherapie nicht nur der akuten, sondern auch einiger chronisch verlaufenden bakteriellen Infektionskrankheiten genommen mit der Einführung einer neuen Technik zur Verfolgung des Immunisierungsverlaufes durch *Almroth Wright*. Dieser untersuchte die opsonische Kraft des Blutserums von Menschen, die an Furunkulose litten, und stellte fest, daß bei diesen der Gehalt des Serums an Staphylokokken-Opsoninen im Vergleich zu Gesunden erheblich herabgesetzt war. Die Ausdehnung der gleichen Versuche auf chronische lokale Tuberkulose zeigte, daß hier ähnliche Verhältnisse vorlagen. *Wright* versuchte nun die opsonische Kraft des Blutserums der an lokalisierten Staphylokokken- und Tuberkulose-Infektionen leidenden Menschen zu erhöhen. Der Ausdruck „opsonische Kraft" ist allerdings, wie wir sehen werden, nicht ganz zutreffend, denn es handelt sich bei dem mit spezifischen Produkten behandelten Menschen nicht mehr um die Wirkung von Opsoninen, d. h. denjenigen thermolabilen Stoffen des Normalserums, welche die Bakterien phagozytierbar machen, sondern um die Wirkung von Bakteriotropinen, d. h. den thermostabilen spezifischen Antikörpern. *Wright* erklärt das

Fehlen dieser zur Heilung der Infektion nötigen Stoffe bei den mit Furunkulose und lokaler Tuberkulose der Haut behafteten Menschen mit einer mangelhaften Antikörperbildung infolge ungenügender Resorption der Antigene. Bei denjenigen Menschen, bei denen z. B. die Furunkel spontan ausheilen, findet vom lokalen Krankheitsherde aus eine heftigere Antigenresorption statt und es erfolgt hierdurch eine spontane Antikörperbildung, die bei genügender Durchströmung der erkrankten Stellen mit Bakteriotropinen zur Heilung führt. Derartig spontane Immunisierungen bei lokalen Krankheiten sind, wie *Wright* sich ausdrückt, bedingt durch „Autoinokulation". Es wird angenommen, daß durch bestimmte äußere oder innere Ursachen, z. B. eine stärkere Körperbewegung, Krankheitserreger oder deren Gifte ins Blut eindringen und nun den Reaktionsprozeß des Körpers auslösen. Von *Wright* wird der ganze spontane Heilungsvorgang und auch die infolge Einverleibung spezifischer Produkte eintretende Heilung chronischer Infektionen zurückgeführt auf die vermehrte Bildung der die Bakterien phagozytierbar machenden Antikörper.

Es müssen nach *Wright* also zwei Faktoren zusammenkommen, wenn eine chronische, nicht zur Heilung neigende Infektion bakteriotherapeutisch mit Erfolg beeinflußt werden soll. Erstens ist die Erzeugung von Antikörpern anzuregen und zweitens müssen Maßnahmen getroffen werden, um die lokal erkrankten Körperstellen mit den spezifischen Antikörpern reichlich zu versorgen. Der erste Faktor ist gegeben in richtig dosierter Einverleibung der abgetöteten Erreger der betreffenden Infektion, die am besten aus den Krankheitsprodukten des Kranken, bei dem die Immunisierung vorgenommen werden soll, zu züchten sind. Durch lokale Maßnahmen, z. B. Kataplasmen, Bestrahlung mit differentem Licht, Einführung von osmotisch wirkenden Substanzen (z. B. Zucker) in die Gewebe muß die zweite Bedingung erfüllt werden, damit das Blut und die Lymphe, welche die Antikörper enthalten, den Geweben reichlicher zugeführt werden.

Keinesfalls ist es gerechtfertigt, verallgemeinernd die Opsonine und Bakteriotropine zur Erklärung aller Immunisierungsvorgänge heranzuziehen und ihnen eine ganz überragende Bedeutung gegenüber den allgemein als spezifisch anerkannten wohlcharakterisierten Antikörpern zuzuweisen, wie dies schon von einzelnen Autoren versucht worden ist. Eine derartige Anschauung kann schon deshalb nicht zutreffend sein, weil in vielen Fällen die Phagozyten allein, ohne irgend welche Beeinflussung durch Opsonine und Bakteriotropine, in vitro Bakterien, wenn auch oft regellos, aufnehmen. Es hängt vielfach auch von der Eigenart eines Bakterienstammes ab, ob er leicht oder schwer phagozytierbar ist. Bei Milzbrandbazillen und Streptokokken geht die Phagozytierbarkeit mit der Virulenz parallel, bei Pest- und Diphtheriebazillen dagegen nicht. Die Ursachen der spontanen Phagozytose sind noch nicht genügend erforscht. In ihr ist jedenfalls ein beachtenswerter Einwand gegen die Verallgemeinerung der Opsoninlehre gegeben.

Benutzung des opsonischen Index für die Dosierung des Impfstoffes.

Von größter Wichtigkeit für die Erfolge aller bakteriotherapeutischer Maßnahmen ist die Dosierung des Impfstoffes, denn nur bei Einverleibung ganz bestimmter, individuell außerordentlich verschiedener Mengen des Bakterienpräparates erfolgt eine dem Heilungsverlauf günstige Reaktion. Der opsonische Index, namentlich seine Schwankungen, werden

von *Wright* und seiner Schule für klinisch-diagnostische und prognostische Schlüsse, z. B. bei der Tuberkulose, und für die Dosierung der Impfstoffe und die Festsetzung der Zeitintervalle, in denen die Injektionen erfolgen sollen, benutzt.

Die therapeutischen Effekte, die durch Einverleibung der Impfstoffe erzielt werden, lassen sich nach *Wright* durch die Registrierung des opsonischen Index in Form von Kurven verfolgen. *Wright* warnt auf Grund seiner genauen Indexbestimmungen vor allem vor der Verabreichung zu großer Dosen und vor Ausführung der Injektionen zu unrichtigen Zeiten. Auf jede Einspritzung des Impfstoffes folgt eine Abnahme der im Blute zirkulierenden Opsonine, die als „negative Phase“ bezeichnet wird. Auf sie folgt eine positive Phase.

Es kommt nun, wenn man gute Resultate erzielen will, darauf an, die jeweils folgenden Injektionen immer während der positiven Phase so vorzunehmen, daß ein Anstieg der Kurve erfolgt. Werden die Einspritzungen des Impfstoffes immer gerade während der negativen Phase ausgeführt, so resultiert nicht der gewünschte Aufstieg der Kurve, sondern ein Abfall (Fig. 30). Der letztere Fall soll sich nach *Wright* besonders dann leicht einstellen, wenn eine zu große Injektionsdosis gewählt und dementsprechend die negative Phase zu groß wird. Es wird also bei unrichtiger Leitung des Immunisierungsvorganges nicht nur keine günstige, sondern direkt eine den Verlauf des Krankheitsprozesses schädigende Wirkung ausgeübt.

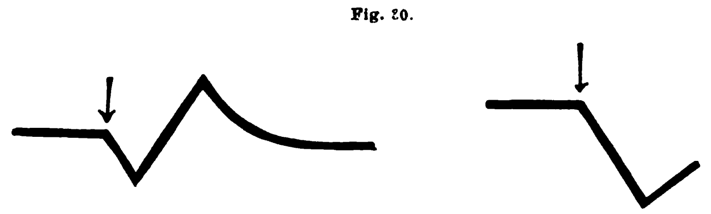
Durch genaue Verfolgung des sogenannten opsonischen Index läßt sich für jedes Individuum und für jede Injektion die Dosis des Impfstoffes feststellen, die eine nur von geringer negativer Phase gefolgte Erhöhung des opsonischen Index zur Folge hat. Wird nun im richtigen Zeitintervall eine richtig dosierte zweite Injektion verabreicht, so erfolgt eine neue Erhöhung des opsonischen Index und damit die Auslösung des Heilungsvorganges. Werden die Dosen zu gering gewählt, so erfolgt die Bildung der Antigene zu langsam und der gewünschte Erfolg bleibt aus. Die Dosierung ist das Schwierigste bei der spezifischen Therapie, selbst wenn man die *Wright*sche Opsonintechnik, wie sie im vorigen Kapitel geschildert wurde, beherrscht. Denn die Bestimmung des opsonischen Index ist selbst für den Geübten nicht nur mit Schwierigkeiten verknüpft, sondern bietet doch noch mancherlei Fehlerquellen dar.

Daß wir manche lokale Infektionen, vor allem die Furunkulose und gewisse Coliinfektionen, z. B. der Gallenwege und der Blase, chronische Eiterungen und ähnliche lokale Prozesse durch spezifisch bakteriotherapeutische Anwendung der abgetöteten Erreger günstig beeinflussen können, diese Errungenschaft ist zweifellos mit Freuden zu begrüßen. Aber dem Verfahren haften vorläufig doch noch mannigfache Mängel an, deren Beseitigung der experimentellen Forschung schwierige Aufgaben stellt. Aus diesen Gründen wird trotz aller Erfahrung und Sorgfalt nicht immer ein Erfolg zu erzielen sein.

Aus dem Mitgeteilten geht hervor, daß die Behandlung der Lungentuberkulose mit *Kochs* Tuberkulin doch unter anderen Gesichtspunkten zu betrachten ist als die Behandlung der lokalen Tuberkuloseformen durch *Wright*, denn bei der Lungentuberkulose findet stets eine Resorption von Antigenen statt. Nach *Wright* soll es allerdings gelingen, durch Bettruhe die sogenannten unzweckmäßigen „Auto-

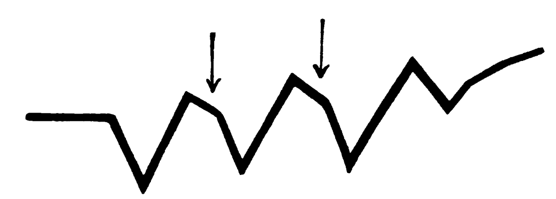
inokulationen", die bei empfindlichen Tuberkulösen oft durch kleine Ursachen, z. B. Spaziergänge, ausgelöst werden und unter Umständen negative Phasen herbeiführen, zu unterdrücken. *Wright*, dessen Verdienste um die Bakteriotherapie übrigens nicht geschmälert werden sollen, ist hier zum Teil etwas reichlich schematisch und theoretisierend vorgegangen. Bei chronischen Infektionskrankheiten, wie namentlich bei der Tuberkulose, darf für die Dosierung des bakteriotherapeutischen Präparates und die Zeitintervalle, in denen die Injektionen sich zu folgen haben, nicht einseitig die Bestimmung des opsonischen

Fig. 20.

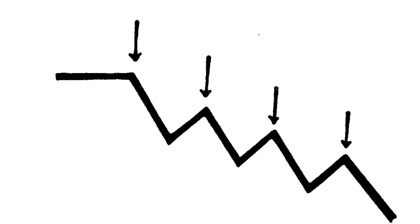


Richtig dosierte Injektion mit nicht zu starker negativer Phase.

Zu starke negative Phase infolge zu großer Dosis.



Injektionen mit gut abgestufter Steigerung der Dosen.



Unrichtige Injektionen während der negativen Phase.

Index maßgebend sein. Als mindestens ebenso wichtig muß die allgemeine klinische Beobachtung der Kranken gelten.

II. Allgemeines über Serumtherapie.

Geschichtliches.

Die weitaus größte Bedeutung unter den spezifischen Behandlungsmethoden, die wir bei Infektionskrankheiten anwenden, kommt bis jetzt zweifellos der Einverleibung spezifischer Antitoxine zu. Eine Vorbedingung für die Entdeckung der Antitoxine war der Nachweis der Bakterientoxine, im besonderen der Diphtherie- und Tetanusgifte. Nur wenige Jahre nach der Auffindung des wasserlöslichen Diphtherietoxins durch *Roux* und *Yersin*

und unabhängig von diesen Forschern durch *Löffler* und nach der unter *Kochs* Leitung von *Kitasato* ausgearbeiteten Methode der Gewinnung des löslichen Tetanustoxins wurden bekanntlich die Antitoxine durch *Behring* entdeckt. Die Methoden systematischer Gewinnung von hochwertigen Antitoxinen zu finden und exakte Verfahren für deren Wertbestimmung auszuarbeiten, war dem klaren Blick *Ehrlichs* vorbehalten. Wie groß der Anteil *Ehrlichs* an dem jetzt Erreichten ist, kann besonders übersichtlich an der Hand der ausgezeichneten Monographie *Ottos* „Die staatliche Prüfung der Heilsera" ersehen werden. Die für Diphtherietoxin und -Antitoxin in experimenteller Arbeit zahlreicher Forscher, unter denen besonders auch *Knorr* und *Wernicke* zu nennen sind, festgestellten Tatsachen wurden auch beim Tetanustoxin und -Antitoxin gefunden und erweitert.

Die antitoxische Serumtherapie hat auch bei Vergiftungen durch pflanzliche und tierische Gifte praktische Erfolge gezeitigt. Wir werden darauf später eingehen.

Staatliche Kontrolle der Herstellung und Prüfung der Serumpräparate.

Als unerläßliche Vorbedingungen für die Anwendung von Serumpräparaten beim Menschen müssen wir — gleichgültig, ob therapeutische oder prophylaktische Zwecke verfolgt werden — verlangen, daß sie absolut keimfrei und längere Zeit haltbar sind, ohne daß sie ihre spezifischen Eigenschaften einbüßen. Weiterhin muß eine Garantie dafür geboten werden, daß die Serumpräparate auch einen genügenden Gehalt an therapeutisch und prophylaktisch wirksamen Stoffen aufweisen. Die Erkenntnis der Notwendigkeit, daß für jedes den Ärzten zugängliche Serumpräparat diese Bedingungen erfüllt werden, hat dazu geführt, entweder die Herstellung der Serumpräparate zu verstaatlichen oder sie obligatorisch einer staatlichen Kontrolle zu unterwerfen. Die Herstellung von Serumpräparaten in Staatsinstituten ist nur in wenigen kleinen Ländern durchgeführt. In großen Staaten würde eine derartige Zentralisierung des Betriebes mit gewissen Schwierigkeiten und unter Umständen sogar Nachteilen verknüpft sein. Überall da, wo der Staat die Herstellung nicht selbst übernimmt, müssen die seitens privater Laboratorien hergestellten Serumpräparate auf ihre spezifischen Stoffe sowie auf ihre Unschädlichkeit und Keimfreiheit staatlich geprüft werden. Es sind ferner gesetzliche Bestimmungen notwendig, um die Gewinnung der Präparate zu kontrolieren. Alle zur Serumgewinnung dienenden Pferde müssen völlig gesund sein und werden einer dauernden tierärztlichen Kontrolle unterstellt. Neben der dauernden Stallkontrolle werden unvorhergesehene Revisionen durchgeführt. Die Abfüllung des Serums erfolgt in Gegenwart eines Kontrollbeamten, der die Serumpräparate bis zur Freigabe durch die Prüfungsstelle unter Plombenverschluß hält. Nur solche Serumpräparate werden zum Verkaufe freigegeben, die sich als keimfrei und im Tierversuch als unschädlich, namentlich frei von Tetanusbazillen oder Tetanusgift erwiesen haben, und die endlich bezüglich ihres Gehaltes an spezifischen Stoffen den staatlichen Normen entsprechen. 1 Jahr nach der ersten Prüfung wird eine Probe jeder Kontrollnummer nochmals geprüft. Sobald der Gehalt an Immunitätseinheiten über das unterste zulässige Maß hinaus abgenommen hat, wird das gesamte Serum dieser Nummer eingezogen und vernichtet. Die Prüfung auf spezifische Stoffe hat nach staatlich genehmigten Vorschriften zu erfolgen. Für die antitoxischen Serumpräparate sind fast allgemein die

von *Ehrlich* in die Praxis eingeführten Wertbestimmungsmethoden angenommen worden, die in den einschlägigen Kapiteln geschildert werden sollen.

Antiinfektiöse Sera.

Nicht so einfach gestaltet sich die Prüfung der antiinfektiösen Serumpräparate, in denen keine Antitoxine nachweisbar sind, oder bei denen die antitoxische Quote nur gering ist im Verhältnis zu den anderen darin vorhandenen spezifischen Stoffen. Es gibt kaum eine Infektionskrankheit des Menschen oder der Tiere, bei der nicht die Serumtherapie in irgend einer Form vorgeschlagen wäre. Aber aus der großen Zahl der antiinfektiösen Serumpräparate werden heute nur noch die folgenden mit mehr oder weniger großem Erfolge angewandt: Streptokokkenserum, Pestserum, Dysenterieserum, Meningokokkenserum und Pneumokokkenserum. Außerdem sind noch einige akut verlaufende Tierkrankheiten zu nennen, bei denen die Serumtherapie oder die Schutzimpfung mit Hilfe des Serums oder eine Kombination von Serum und Infektionserregern Anwendung und zum Teil weite Verbreitung gefunden hat: Rinderpest, Schweineseuche, Schweinerotlauf.

Die Einzelheiten der Herstellung, der Anwendungs- und Wirkungsweise dieser Präparate sind in den speziellen Kapiteln dieses Buches besprochen. Es sollen hier nur noch einige allgemeingültige Sätze zusammenfassend formuliert werden. Alle Serumpräparate, von denen hier die Rede ist, sind spezifisch in ihrer Wirkung, d. h. sie beeinflussen nur diejenigen Infektionserreger oder ihre Gifte, mit denen sie hergestellt sind. Es ist aber für die experimentelle Prüfung nicht gleichgültig, welche Methode man anwendet, um die Spezifizität nachzuweisen. Für die Wertbestimmung der genannten antiinfektiösen Serumpräparate, die als Grundbedingung für ihre Verwendung beim Menschen gilt, lassen sich für alle Fälle geltende allgemeine Regeln nicht aufstellen. Es sind deshalb auch diese Serumpräparate in Deutschland nicht obligatorisch, sondern nur fakultativ zur Prüfung in der staatlichen Prüfungsanstalt zugelassen. Die Prüfung der spezifischen Stoffe sollte grundsätzlich unter Heranziehung des Tierversuches erfolgen, wenngleich auch der Nachweis spezifischer Stoffe in vitro sehr wohl als ein Anhaltspunkt dafür benutzt werden kann, ob das Präparat in richtiger Weise hergestellt ist und Aussicht auf Erfolg bietet.

Spezifische Stoffe der antiinfektiösen Sera.

Wir wissen, daß die Wirksamkeit der Serumpräparate auf der Anwesenheit von spezifischen Stoffen beruht. Wir haben, wenn wir von den Antitoxinen absehen, bis jetzt 4 voneinander verschiedene Arten von Antikörpern kennen gelernt, die Bakteriolysine, Agglutinine, Präzipitine und Bakteriotropine und über deren Bedeutung für die Immunitätslehre und über ihre therapeutische Verwertung in den vorhergehenden Kapiteln das Wichtigste mitgeteilt. Als fünfte Art werden von denjenigen Autoren, die eine Verschiedenheit der komplementverankernden Stoffe von den bereits aufgezählten annehmen, die komplementbindenden Antikörper betrachtet. Man muß allerdings bezüglich der letztgenannten Stoffe im Auge behalten, daß sie sich von den komplementbindenden nicht spezifischen Stoffen, die keine Antikörper sind, vielfach nicht trennen lassen.

Die Immunsera lassen sich nicht in verschiedene scharf abgrenzbare Klassen einteilen, je nachdem sie Bakteriolysine, Agglutinine, Präzipitine oder Bakteriotropine enthalten, schon deshalb nicht, weil meistens

mehrere dieser Körper nebeneinander in ihnen vorhanden sind. Wir sind sogar über die Art der Wirksamkeit verschiedener Serumpräparate noch keineswegs vollkommen orientiert, trotz des Nachweises des einen oder anderen dieser Stoffe in ihnen. Die in der Therapie beim Menschen oder auch im Tierversuch beobachtete Heilwirkung beruht vielleicht zum Teil auf ganz anderen Wirkungen, als sich durch den Nachweis der genannten Stoffe a priori annehmen läßt. Es empfiehlt sich deshalb allgemein, die nicht vorwiegend antitoxischen Sera als antiinfektiöse Serumpräparate zu bezeichnen. Diese Bezeichnung bringt zum Ausdruck, daß die Wirkung der Sera sich gegen die lebenden Infektionsstoffe richtet, und läßt es offen, wie diese Wirkung im einzelnen zustande kommt.

Gerade durch neuere Untersuchungen über die Gewinnung von Stoffen, welche die Endotoxine verschiedener Bakterien neutralisieren sollen, ist es klar geworden, wie wenig eine streng schematische Klassifizierung der Serumpräparate nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse gerechtfertigt ist. Auf Grund der neuerlichen Angaben einiger Forscher — unter denen namentlich *Mc. Fadyean* zu nennen ist —, daß es ihnen gelungen sei, bei Bakterien, mit denen wir bisher nur wesentlich bakteriolytische oder agglutinierende bzw. bakteriotrope Sera herstellen konnten, lösliche Endotoxine und hiergegen Antitoxine herzustellen, läßt ein Teil der Autoren die Annahme zu, daß alle antiinfektiösen Sera eine gewisse Quote Antiendotoxine enthalten. *Kruse* möchte den Unterschied zwischen löslichen sezernierten Toxinen und Endotoxinen ganz aufgehoben wissen. Er sagt bei Besprechung seiner Versuche, die er mit Giften der Dysenteriebazillen anstellte: „Bei dem bisherigen Stand der Forschung muß allerdings die Frage, Antiendotoxine zu erzeugen, ganz getrennt werden von den Bemühungen, lösliche sezernierte Gifte speziell bei Typhus, Cholera, Dysenterie, Streptokokken und Meningokokken zu gewinnen und mit deren Hilfe echte antitoxische Sera herzustellen." Soviel läßt sich, obwohl die Frage der Gewinnung von Antiendotoxinen noch nicht ganz abgeschlossen ist, sagen, daß bei Benützung der bis jetzt bekannten Methoden sich mit Hilfe der fest an die Bakterienzelle gebundenen Gifte, d. h. der Endotoxine, keine solchen Antikörper herstellen lassen, für die *Ehrlichs* Gesetz der Multipla wie für die echten Antitoxine gilt. Aus diesem Grunde können wir auch den Standpunkt nicht vertreten, den Unterschied zwischen Toxinen und Endotoxinen aufzuheben. Die Fähigkeit, Antikörper nach dem Gesetz der Multipla zu erzeugen, kommt eben den Endotoxinen im Gegensatz zu den leicht von der Bakterienzelle losgelösten, sezernierten Giften, den Toxinen im engeren Sinne, nicht zu. Es ist allerdings möglich, durch Vorbehandlung von Tieren mit großen Mengen von Endotoxinen gewisse antiendotoxische Wirkungen dem Serum solcher Tiere zu verleihen.

Auf Grund von Erfahrungen, die speziell bei Rinderpest, Schweineseuche, Streptokokkenkrankheiten und Pest gewonnen sind, scheint es nicht gerechtfertigt, nur von antitoxischen Serumpräparaten Heilwirkungen zu erwarten. Das Dysenterieserum kann hier als maßgebendes Beispiel allerdings nicht herangezogen werden, weil die Dysenteriebazillen außer Endotoxinen offenbar auch leicht von der Bakterienzelle sich lösende Toxine besitzen, mit denen sich ein antitoxisches Serum herstellen läßt.

Aber auch die Anwendung des hochwertig bakteriziden Typhusserums, die von den Klinikern aus theoretischen Gründen längere Zeit verweigert wurde, ist, wie die neueren Untersuchungen namentlich von *Chantemesse* gezeigt haben, keineswegs aussichtslos. Keinesfalls ist die Ängstlichkeit, mit der man bisher hochwertig bakterizide Sera in der Therapie beim kranken Menschen anzuwenden sich sträubte, gerechtfertigt, denn die Furcht, daß durch Anwendung eines Bakterien auflösenden Serums eine Giftüberlastung des Körpers durch die dann frei werdenden Endotoxine herbeigeführt werden könnte, ist durch die therapeutischen Versuche bei Typhus von *Chantemesse* widerlegt worden. Auch sein Serum war ein wesentlich bakterizides, enthielt aber vielleicht auch eine gewisse Quote von Antiendotoxinen. Die beim Kapitel Cholera noch näher zu besprechenden Erfahrungen mit der Serumtherapie bei Cholerakranken haben gezeigt, daß selbst die Zufuhr großer Mengen von Vibrionen auflösenden Antikörpern eine nennenswerte Zufuhr von Endotoxinen und damit eine Verstärkung des Vergiftungsbildes nicht bedingt. Durch das bakterizide Choleraserum wird eben das Fortschreiten des Infektionsprozesses, bei dem auch ohne Serumanwendung zahlreiche Vibrionen aufgelöst werden und Endotoxine liefern, aufgehalten und so eine Zufuhr des Giftes verhindert.

Frage der Polyvalenz.

Bei den antiinfektiösen Serumpräparaten scheint im Gegensatz zu den antitoxischen die Polyvalenz, über die näheres bei dem Streptokokken-, Pest- und Schweineseuchenserum mitgeteilt werden wird, unter Umständen eine wesentliche Rolle zu spielen. Es kann aber nicht prinzipiell behauptet werden, daß polyvalente antiinfektiöse Sera sicherer wirken als monovalente, sondern diese Frage muß durch Tierversuche für jede einzelne Bakterienart besonders entschieden werden. Während für die Gewinnung eines hochwirksamen Schweineseucheserums die Benutzung vieler Stämme zur Immunisierung notwendig ist, ist ein monovalentes, d. h. mit einem virulenten Stamm hergestelltes Pestserum gegenüber den verschiedensten Peststämmen ebenso wirksam wie das polyvalente Pestserum.

Bedeutung der „Aggressine".

Auf die Bakteriotropine ist neuerdings die Aufmerksamkeit wieder in erhöhtem Maße nicht nur durch die Arbeiten von *Wright* und seinen Mitarbeitern *Leishmann, Bulloch, Hektoen,* sondern auch durch diejenigen von *Bail* über die Aggressine gelenkt worden. Mehrere namhafte Autoren haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Bakteriotropine die Antikörper der *Bail*schen Aggressine wären. Aus diesem Grunde und auch deshalb, weil die Untersuchungen über die Bedeutung der Aggressine für die aktive und passive Immunität zu lebhaften Kontroversen Veranlassung gegeben haben, soll hier auf die Aggressine etwas näher eingegangen werden.

Bail ging von der Vorstellung *Kruses* aus, daß den Bakterien zur Überwindung der bakterienfeindlichen Widerstandskräfte des Organismus besondere Stoffe zur Verfügung ständen. Diese von *Kruse* supponierten und mit dem Namen „Lysine" belegten Stoffe sollten nach *Bail* nur im lebenden Körper des Tieres oder der Menschen gebildet werden und eben deshalb von den in Kulturen gebildeten Giftstoffen verschieden sein. Sie sollen die Abwehrkräfte des infizierten Organismus lähmen und so den Angriff der Mikroben ermöglichen. Daher wurde für sie der Name „Aggressine" gewählt. Die saprophytischen Bakterien unter-

scheiden sich nach *Bails* Anschauung von den pathogenen dadurch, daß ihnen die Angriffstoffe fehlen. Ferner werden auf Grund dieser Annahmen die pathogenen Mikroben in zwei Klassen eingeteilt: die Voll- oder Ganzparasiten und die Halbparasiten. Die ersteren können viel Aggressine bilden, wirken deshalb in kleinsten Dosen infektiös und verbreiten sich auch in alle Organe, ja sie können sich schließlich im Blute vermehren: zu ihnen gehören alle Septikämieerreger und die hochinfektiösen Bakterien und Protozoen. Die Halbparasiten dagegen bilden nur wenig Aggressine und können sich deshalb nur dann im lebenden Körper vermehren, wenn sie in größeren Mengen in ihn einverleibt werden.

Experimentelle Grundlagen der Aggressin-Theorien.

Drei experimentelle, auch von anderen Seiten bestätigte Versuchsergebnisse, die übrigens, wie schon jetzt bemerkt sein möge, auf Grund von neueren Untersuchungen wahrscheinlich anders zu deuten sind, als dies von *Bail* und seinen Anhängern geschieht, haben die Grundlage zur Aufstellung der „Aggressin-Theorien" gegeben. Das erste, vielfach als Fundamentalversuch bezeichnete Experiment besteht darin, daß zunächst Peritonealexsudat von Tieren, die einer Infektion z. B. mit Choleravibrionen erlegen sind, von den darin enthaltenen Vibrionen mittelst Filtration befreit wird. Das klare Filtrat enthält die gesuchten Aggressine. Zu ihrem Nachweise werden kleine, nicht tödliche Dosen der Bakterien mit den Aggressinen in einer solchen Menge, die an sich unschädlich ist, Tieren einverleibt. Die Aggressine äußern ihre Wirkung nun dadurch, daß sie die untertödliche Dosis der Bakterien in eine tödliche verwandeln. Letztere vermehren sich, nachdem die Angriffskräfte des Organismus lahmgelegt sind, rasch und ungehemmt und erzeugen selbst, nachdem sie eine bestimmte Menge erreicht haben, Aggressine. Die zweite experimentelle Stütze der Aggressintheorie soll in der wichtigen Tatsache bestehen, daß sich mit Hilfe der in eben gekennzeichneter Weise hergestellten Aggressine eine Immunität gegenüber Infektionserregern, Vollparasiten, erzeugen läßt, die mit abgetöteten Bakterien nicht erzielt werden kann. Es würden demnach die Aggressine die wahre antiinfektiöse Immunität bedingen, nicht die Bakteriolysine. Als drittes Beweismoment führt *Bail* zur Begründung seiner Theorien die Beobachtung an, daß bakterizides Serum im Tierkörper, z. B. gegenüber Choleravibrionen und Typhusbakterien, keine bakteriolytische Wirksamkeit entfaltet, sobald gleichzeitig mit den Bakterien Aggressine einverleibt werden. Der Grund für diese Erscheinung soll darin zu suchen sein, daß die Phagozyten durch die Aggressine gelähmt werden und deshalb die Bakterien und Bakteriengifte nicht zerstören können. Die Bakteriolysine sind eben Giften gegenüber nicht wirksam. Die Annahme, daß die Phagozyten die Bakteriengifte zerstören, ist übrigens rein hypothetisch.

Aus der Mitteilung der dritten Versuchsanordnung geht schon hervor, gegen welche Zellen *Bail* die Wirkung seiner Aggressine hauptsächlich gerichtet glaubt: die Phagozyten. Die Aggressintheorie ist also gewissermaßen eine Erweiterung der Phagozytenlehre *Metschnikoffs* und basiert experimentell auf den Versuchen, die zur Auffindung der Leukozidine der Staphylokokken durch *van de Velde* führten. Gerade so wie bei der Phagozytose Verallgemeinerungen für Theorie wie Praxis schädlich wurden, sind sie auch bei der Aggressinlehre unzulässig, schon deshalb, weil die erste

und dritte Forderung von *Bail* nur mit Bakterien, die als Halbparasiten für die betreffende Tierart zu bezeichnen waren, erzielt sind.

Widerlegung der Bailschen Theorien.

Der Nachweis, daß die Aggressine ganz neue, von den bisher in Bakterienkulturen nachgewiesenen Stoffen verschiedene Körper seien, ist keineswegs einwandfrei erbracht. Durch die mehrfach bestätigten Versuche von *Wassermann, Citron, Pfeiffer, Friedberger* und *Dörr* ist sichergestellt, daß die gleichen Wirkungen, wie sie *Bail* nur mit den im Tierkörper (Peritonealexsudat) entstandenen „natürlichen Aggressinen" erhielt, auch mit den im Reagenzglase extrahierten Bakteriengiftstoffen zu erzielen sind. Ja, *Sauerbeck* zeigte, daß auch tote, in der Form erhaltene Bakterien bei geeigneter Versuchsanordnung die Aggressine der Halbparasiten ersetzen können. Es ließ sich ferner zeigen, daß die Wirkung der natürlichen, d. h. im Tierkörper hergestellten Aggressine nicht parallel ging mit der Virulenz der Infektionserreger, was doch der Fall sein müßte, wenn die Aggressine das Wesentliche für die Virulenz und Infektiosität wären, wie *Bail* es annimmt. Es liegt die Annahme sehr nahe, daß die Aggressine keine neuen Körper sind, sondern nichts weiter darstellen als die wohlbekannten Endotoxine der Bakterien. Auch mit diesen lassen sich alle von *Bail* als Wirkung der ihrer Natur nach angeblich noch unbekannten, nur im Tier- und Menschenkörper gebildeten Angriffstoffe gedeuteten Erscheinungen auslösen.

Solange keine beweiskräftigeren Experimente für das Vorhandensein besonderer Angriffstoffe, die nur und allein im Menschen- und Tierkörper gebildet werden und an welche die Fähigkeit der Bakterien, in den Körper des Menschen oder der Tiere einzudringen, gebunden ist, existieren, dürften die sogenannten Aggressine deshalb auch für die Serumtherapie keine besonderen Aussichten eröffnen. Wir sind vielmehr genötigt, die Aggressine als Substanzen, die auch in Kulturen von den Bakterien gebildet werden, zu betrachten. Ja, es sind vielleicht besondere Stoffe mit spezifisch antigenen Eigenschaften, und zwar die Antigene der bakteriotropen Substanzen.

Literatur.

Denys et *Leclef*, Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. La Cellule, Bd. 11, 1895.

Denys, Résultats obtenus par le sérum antistreptococcique. Verhandl. des Internat. med. Kongr. Moskau 1897, III. Sektion.

Leishmann, Note on a method quantitatively estimating the phagocytic power etc. British med. Journal, 1892.

Wright, A lecture on therapeutic inoculations of bacterial vaccine. Brit. med. Journ, 1903.

Wright, Notes on the treatment of furunculosis etc. Lancet, 1902.

Wright and *Douglas*, An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. Proceed. Royal Society, Vol. 72, 1904.

Bulloch and *Atkin*, Experiments on the nature of the action of the serum. Proceed. Royal Soc., 1905.

Hektoen, Phagocytosis and opsonins. The journal of the American med. Assoc., 1906, Nr. 19.

Neufeld u. *Rimpau*, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1904.

Neufeld u. *Hüne*, Über die Rolle der Phagozytose bei der Immunität gegen Cholera-, Typhus- und Paratyphusbazillen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 38, 1906.

Bail, Vergleichende Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften im Organismus des Hundes und Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 27, 1900.

Peterson, Über die natürliche Milzbrandimmunität des Hundes und des Huhnes. Zentralblatt f. Bakteriologie, Bd. 33, 1903.

Sauerbeck, Über die Aggressine. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 56, 1907.

Wassermann u. *Citron,* Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr., 1905.

Sauerbeck, Neue Immunitätstheorien. *Lubarsch* u. *Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie“, Jahrgang 1907 (enthält 240 Literaturangaben über Aggressine, Opsonine, bakteriotrope Substanzen).

Behring, Leistungen und Ziele in der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr., 1895.

Baginsky, Diphtherie und diphtherischer Krupp. *Nothnagels* Handbuch. Wien 1898.

Dieudonné, Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum. Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt, 1897.

Kolle, Serumtherapie und Serum-Prophylaxis der akuten Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., 1907.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1909.

Landois, Transfusion. *Eulenburgs* Real-Enzyklopädie. 3. Aufl., Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg.

Marmorek, Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895.

Kolle-Wassermann, Handbuch der patholog. Mikroorganismen. Bd. 4.

15. VORLESUNG.

Milzbrand (Anthrax).

Geschichtliches.

Der Milzbrand ist eine seit alters her bekannte Infektionskrankheit der Tiere, die auch auf den Menschen übertragbar ist.

Schon in der Bibel (2. Buch Mos., 9, 3—10) wird von einer Seuche berichtet, die nach unseren heutigen Kenntnissen wohl nur als Milzbrand zu deuten ist, und auch die alten römischen Schriftsteller (Homer, Seneka, Ovid, Livius, Plinius u. a.) haben eine solche Krankheit mehrfach erwähnt. Aus ihren Beschreibungen geht hervor, daß damals auch schon die Übertragbarkeit auf den Menschen durch die Felle und die Wolle der kranken Tiere bekannt war. Die Seuche ist schon in frühen Jahrhunderten vielfach in Form großer Epidemien aufgetreten und hat auf ihren Wanderungen ganze Länder und Erdteile mit ihrer verheerenden Wirkung überzogen. Aus den Schilderungen des *Athanasius Kircher* (1658) geht z. B. hervor, daß im Jahre 1617 eine zunächst unter dem Rindvieh verbreitete Krankheit in ausgedehntestem Maße auch die Menschen befiel und unter ihnen 60000 Opfer forderte.

Wenn auch nach der Beschreibung der Krankheitserscheinungen und besonders in Rücksicht auf die Übertragbarkeit auf den Menschen kaum Zweifel darüber berechtigt sind, daß hier und bei den sonstigen Beschreibungen der alten Schriftsteller echter Milzbrand vorgelegen hat, so können doch die näheren Angaben über die Ausbreitung der Seuche, die aus älterer Zeit stammen, nur mit großer Vorsicht verwertet werden, weil die Abgrenzung des Milzbrandes gegen andere Tierseuchen damals in zuverlässiger Weise noch nicht möglich war.

Als eine spezifische Infektionskrankheit ist der Anthrax mit Sicherheit erst durch die bakteriologischen Forschungen festgestellt worden. Man kann sagen, daß die Geschichte der Erforschung der Milzbrandätiologie bis zu einem gewissen Grade auch die Geschichte der modernen ätiologischen Forschung ist, die mit den Arbeiten von *Robert Koch* und *Louis Pasteur* in ihrer ersten Phase den Abschluß erreichte. Es muß deshalb auf die Geschichte der Entdeckung des Milzbrandbazillus, an der verschiedene Forscher beteiligt sind, etwas ausführlicher eingegangen werden.

Zuerst sah *Pollender* im Jahre 1849 im Blute von Milzbrandkadavern die Milzbrandbazillen in Form von nicht verästelten, bewegungslosen Körpern. Diese Befunde wurden von *Brauell,* der unabhängig von *Pollender* untersuchte, 1857/58 bestätigt. *Brauell* kam durch

seine Beobachtungen bereits zu dem Schluß, daß jene mikroskopischen Gebilde für Milzbrand spezifisch seien. Die ätiologische Bedeutung der Milzbrandbazillen wurde dann durch die Arbeiten von *Davaine* noch weiter gestützt, der Übertragungsversuche mit Blut, in dem solche Stäbchen enthalten waren, anstellte und fand, daß nur das stäbchenhaltige Blut infektiös war. Ein weiterer Schritt vorwärts wurde durch die Arbeiten von *Pasteur* gemacht, dem es gelang, eine Vermehrung der kleinen Stäbchen in Objektträgerkulturen unter dem Mikroskop zu beobachten. *Pasteur* erzielte im geronnenen Blut von Milzbrandkadavern die erste Mikrokultur außerhalb des Tierkörpers. Aber erst *Robert Koch* war es vorbehalten, durch zielbewußte, für diese Zwecke neu erfundene Methoden, deren wesentlichstes das Prinzip der festen Nährböden war, den endgültigen Beweis für die alleinige ursächliche Bedeutung jener Bakterien beim Milzbrand zu erbringen. *Koch* züchtete die Milzbrandbazillen auf festen Nährböden in Reinkultur, erzeugte mit den Reinkulturen nach vielen Umzüchtungen die gleiche Krankheit bei Tieren wieder und wies nach, daß es sich um spezifische Bakterien handelte. Dadurch, daß er weiterhin die Bildung und Auskeimung der Sporen erkannte, gelang es ihm, den Entwicklungskreislauf dieser Bakterien aufzudecken und die Bedingungen der Sporulation experimentell festzulegen. Damit war die Ätiologie des Milzbrandes auf einen sicheren Boden gestellt und zugleich die einwandfreie Erforschung der Epidemiologie und Verbreitung ermöglicht.

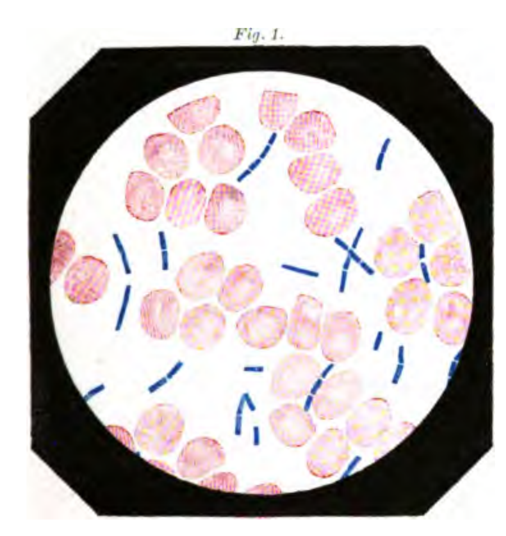
Der Milzbrandbazillus. Morphologie.

Der Milzbrandbazillus stellt ein Stäbchen von 5—10 μ Länge und 1—2 μ Breite dar. In ungefärbtem Zustande zeigt er sich als unbewegliches, mäßig stark lichtbrechendes Gebilde. In gefärbten Präparaten sind die morphologischen Details besser zu erkennen. Man sieht unter dem Mikroskop, daß die Bazillen scharfe Ecken haben und da, wo sie Fäden bilden, zwischen je zwei Gliedern eine Lücke lassen (Taf. **10**, *Fig. 1*). Da die Enden im Vergleich zu den mittleren Teilen der Bakterien häufig noch leicht verdickt sind, so entstehen in den aus mehreren Einzelbakterien zusammengesetzten Fäden sog. „Bambusformen" (Taf. **10**, *Fig. 4*). Eine Kapsel bilden die Milzbrandbazillen nur im Tierkörper. Die Darstellung der Kapsel gelingt oft schon durch einfache Methylenblaufärbung, meistens aber, namentlich bei Untersuchung sehr virulenter Kulturen, muß man besondere Färbemethoden anwenden, um sie sichtbar zu machen (Taf. **10**, *Fig. 2*). Derartige Methoden sind z. B. von *Johne* und *Räbiger* angegeben (s. Anhang). Bei der *Gram*schen Färbung behalten die Milzbrandbazillen die ursprüngliche Farbe, doch sind die Bakterienleiber bei Benutzung dieser Methode keineswegs immer gleichmäßig färbbar. Die Bildung von langen Fäden, sei es im Tierkörper, sei es in festen Kulturen, ist als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Virulente Kulturen bilden auf zusagenden Nährböden innerhalb der ersten 24 Stunden nie längere Fäden.

Biologie.

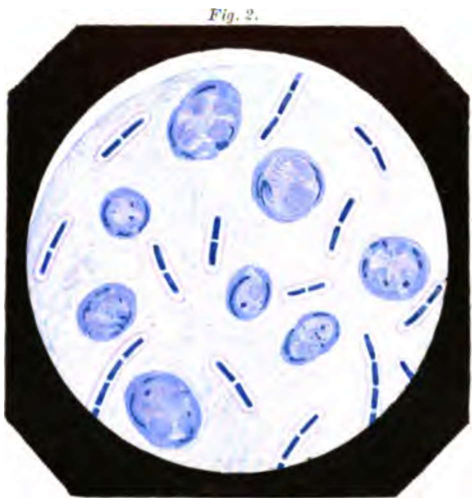
Wenn die Milzbrandbazillen auch fakultativ anaërob wachsen, so findet eine ausgiebige Vermehrung doch nur bei Sauerstoffzutritt statt. Die Temperaturgrenzen des Wachstums liegen zwischen 15 und 23° C. Der Milzbrandbazillus ist nicht sehr anspruchsvoll in bezug auf Nährsubstrate, er wächst fast auf allen gebräuchlichen Nährmedien, wenn sie nur eine schwach oder mittelschwach alkalische Reaktion haben. In Bouillon und anderen flüssigen Substraten bildet er auf der Ober-

Fig. 1.



Milzbrandbazillen im Blute einer Maus. Färbung nach *Kühne-Weigert*.

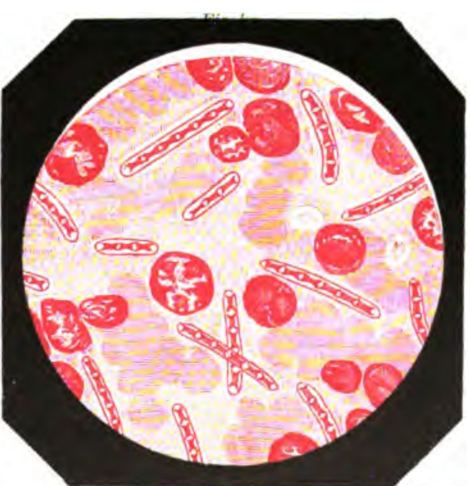
Fig. 2.



Kapselbildung des Milzbrandbazillus. Ausstrich aus der Milz einer Maus. Färbung nach *Räbiger*.



Sporen des Milzbrandbazillus. Färbung nach *Klein*.



Milzsaftausstrich von einer Maus, die mit abgeschwächter Milzbrandkultur infiziert war. Alkoholisierung. Färbung mit Fuchsin.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

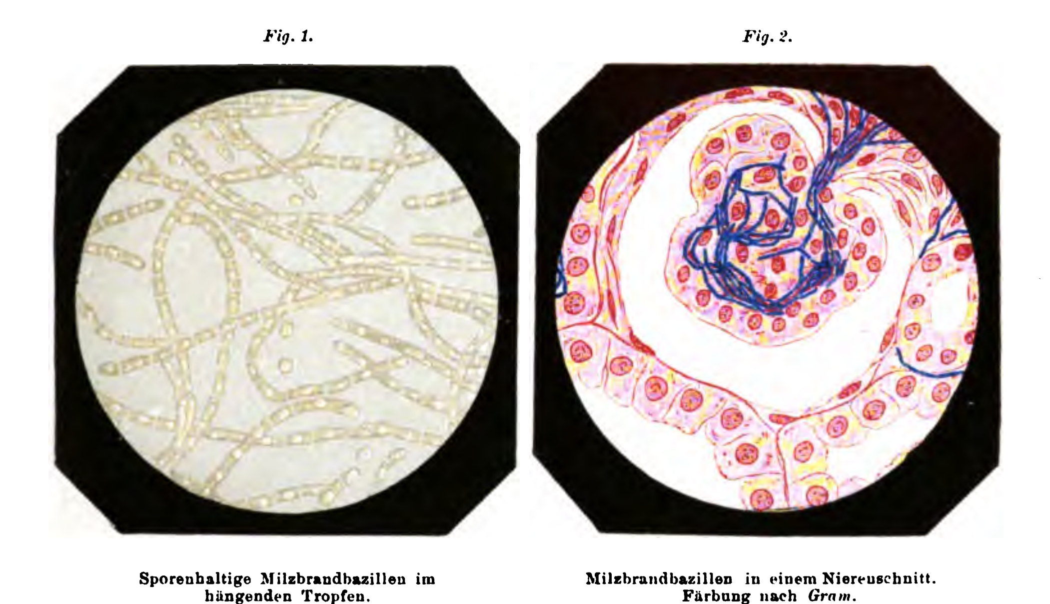


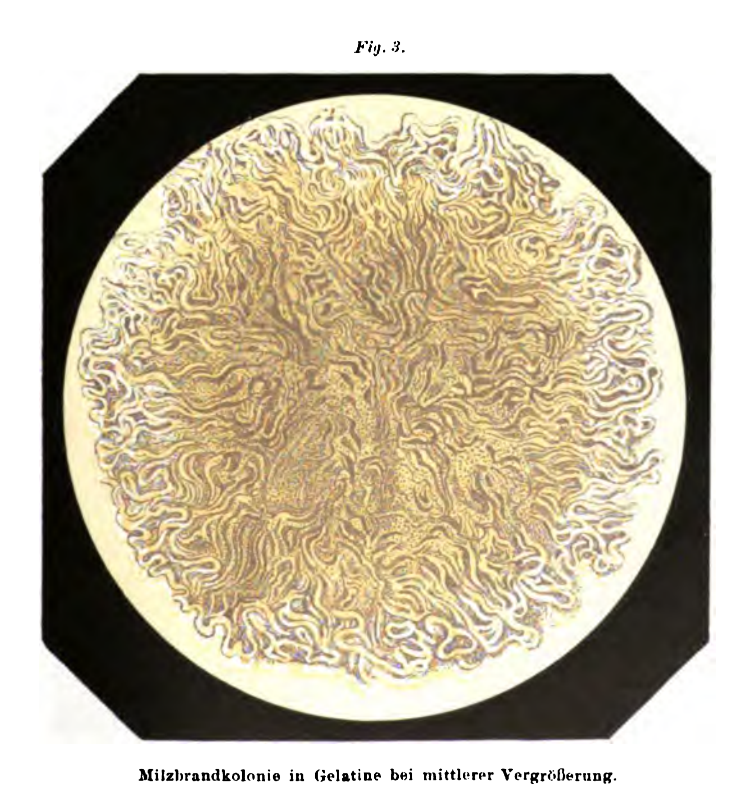
Fig. 1.

Sporenhaltige Milzbrandbazillen im hängenden Tropfen.

Fig. 2.

Milzbrandbazillen in einem Nierenschnitt. Färbung nach *Gram*.

Fig. 3.



Milzbrandkolonie in Gelatine bei mittlerer Vergrößerung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

fläche eine Haut, während die flockigen Anhäufungen der Bazillen zu Boden sinken, so daß die übrige Flüssigkeit meist klar bleibt. Jedoch kann auch eine allgemeine Trübung der Bouillon oder Peptonlösung neben der Häutchenbildung eintreten.

In Gelatine ist das Wachstum sehr charakteristisch. Unter mäßiger Verflüssigung des Nährbodens, die durch ein besonderes Ferment bewirkt wird, werden lockere Kolonien gebildet. Von einem kompakteren, leicht weißlichen Zentrum gehen Ausläufer in die verflüssigte Gelatine. Bei Betrachtung der Kolonien mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops hat man den Eindruck einer Löwenmähne (Fig. 31 und Taf. **11**, *Fig. 3*). Im Klatschpräparat sieht man, wie die einzelnen Locken aus Bakterienfäden bestehen, die, von dem Zentrum der Kolonie ausgehend, in einem Bogen zu ihm wieder zurückkehren. Nicht bei allen Milzbrandstämmen ist das Wachstum der Gelatinekolonien so typisch, wie es eben geschildert ist. Die Struktur der Kolonien kann auch knäuelartig sein mit wenig aufgelockertem Rand. In anderen Fällen sind die Ausläufer am Rande der Kolonien fadenartig. In Gelatine ist die Sporenbildung gering, hauptsächlich der niederen Temperatur wegen, bei der das Wachstum erfolgt.

Fig. 31.



Klatschpräparat von junger Gelatine-Milzbrand-Kolonie bei schwacher Vergrößerung.

Das gleiche gilt für die Kolonien auf Blutserum, welches durch das Wachstum der Milzbrandbazillen in geringem Grade peptonisiert wird. Auf schräg erstarrtem Agar, Blutserum und auf der Kartoffel bildet der Milzbrandbazillus einen leicht weißlichen, trockenen Rasen. Milch wird anfangs zur Gerinnung gebracht, später aber durch Peptonisierung wieder homogen. Auf allen Nährböden bilden die Milzbrandbazillen Säuren und wirken reduzierend.

Sporenbildung.

Die Sporenbildung der Milzbrandbazillen erfolgt so, daß in jedem Bazillus nur eine Spore entsteht (Taf. **10**, *Fig. 3* u. Taf. **11**, *Fig. 1*). Die Milzbrandsporen sind eiförmige Gebilde, die außerordentlich stark lichtbrechend erscheinen. Sie sind sehr schwer färbbar, am besten gelingt ihre Färbung nach dem *Klein*schen Verfahren (s. Anhang). Die Bildung der Sporen kommt dadurch zustande, daß kleine lichtbrechende Körnchen in den Bakterien entstehen und verschmelzen. Es handelt sich um endogene, und zwar mittelständige Sporen. Nach der erfolgten Bildung der Sporen geht der sie umgebende Bazillenleib innerhalb kurzer Zeit durch Zerfall zugrunde. Die Sporulation der Milzbrandbazillen ist an gewisse Bedingungen geknüpft: 1. Sie erfolgt nur bei Temperaturen, die zwischen 16 und 43° C liegen. Das Temperaturoptimum für die Sporenbildung liegt bei ca. 30° C; 2. im lebenden Tierkörper werden keine Sporen

gebildet; 3. Sporenbildung erfolgt nur bei Sauerstoffanwesenheit. Deshalb können auch im Innern von Kadavern keine Sporen entstehen, denn mit dem Momente des Todes wird jeder freie Sauerstoff aus den Gewebsflüssigkeiten und dem Blute, in denen die Milzbrandbazillen enthalten sind, von den Gewebszellen absorbiert und auch während der bald nach dem Tode einsetzenden Fäulnis und Verwesung liegen hauptsächlich anaërobe Verhältnisse vor. Erst wenn die Eröffnung eines Kadavers erfolgt, kann in den nunmehr der freien Luft zugänglichen Gewebsteilen Sporenbildung eintreten; 4. in Kulturen hängt die Bildung der Sporen von der Beschaffenheit des Nährbodens ab.

Die Sporenbildung erfolgt, sobald in der Kultur der Höhepunkt der Entwicklung überschritten ist, d. h. sobald ungünstigere Verhältnisse bezüglich der Vermehrungsfähigkeit der Bazillen eingetreten sind. Es kann überhaupt als ein allgemeines Gesetz gelten, daß bei Auftreten von Schädlichkeiten Dauerformen gebildet werden, die diesen Schädlichkeiten besser widerstehen können. Es liegt also der Sporenbildung ein teleologisches, der Arterhaltung dienendes Moment zugrunde. Aus den Sporen gehen, wenn die Bedingungen für ein Auswachsen wieder gegeben sind, z. B. bei Übertragung des sporenhaltigen Materials auf empfängliche Tiere oder auf zusagende Nährböden, wieder Bazillen hervor. Die Spore quillt, wie man unter dem Mikroskop beobachten kann, und wächst in der Längsrichtung. Schließlich platzt die Membran der Spore, um den darin gebildeten Bazillus austreten zu lassen.

Asporogene Kulturen.

Es gibt auch Milzbrandkulturen, die keine Sporen bilden. Diese Tatsache wurde zuerst von *Lehmann* an einer Kultur, die längere Zeit nur auf Gelatine gezüchtet war, festgestellt. Die Frage, auf welche Weise sich sporenlose Kulturen künstlich herstellen lassen, wurde dann von verschiedenen Forschern experimentell studiert. Es gelang *Behring* durch länger dauernde Züchtung der Milzbrandbazillen auf Nährböden, denen Salzsäure, Natronlauge, Rosolsäure, Safranin, Malachitgrün usw. zugesetzt war, asporogene Kulturen zu erhalten. *Roux* erreichte das gleiche durch Züchtung auf Nährböden mit geringem Phenolzusatz, während andere Forscher denselben Effekt durch Kultivierung der Milzbrandbazillen bei Temperaturen zwischen 40 und 41° C erzielten. Der Verlust der Fähigkeit, Sporen zu bilden, ist — darin sind sich wohl alle Autoren einig — als ein Degenerationszeichen aufzufassen. Vielfach, doch keineswegs immer, haben asporogene Kulturen auch eine andere, sonst für Milzbrandbazillen charakteristische Eigenschaft, nämlich die Tierpathogenität, verloren oder doch zu einem erheblichen Grade eingebüßt. Recht charakteristisch für die abgeschwächten Milzbrandkulturen ist die Erscheinung, daß sie im Tierkörper lange Fäden bilden (Taf. **10**, *Fig. 4*).

Resistenz.

Während die vegetativen, d. h. die Stäbchenformen der Milzbrandbazillen gegen Schädigungen verschiedenster Art, Erwärmung, chemische Eingriffe, Sonnenlicht usw., nicht erheblich resistenter sind, als die meisten nicht sporenhaltigen Bakterien überhaupt, besitzen die Sporen eine außerordentlich große Widerstandsfähigkeit. Aus diesem Grunde werden Milzbrandsporen vielfach zu den Prüfungen von Desinfektionsmitteln und Desinfektionsapparaten benutzt (vgl. S. 52). Man stellt sich bei solchen Versuchen eine Aufschwemmung von sporenhaltiger Milzbrandkultur her und legt in diese Seidenfäden ein. Die so mit den

Sporen imprägnierten Fäden werden an der Luft rasch getrocknet und können nun, möglichst vor Feuchtigkeit und Licht geschützt, lange in unverändertem Zustande aufbewahrt werden. Bei allen Versuchen mit Milzbrandsporen muß man allerdings im Auge behalten, daß die Sporen verschiedener Milzbrandstämme chemischen Mitteln oder dem strömenden Dampf gegenüber nicht immer die gleiche Resistenz besitzen, worauf zuerst *v. Esmarch* hingewiesen hat. So gibt es z. B. Sporen, die nur 2—3 Tage, andrerseits aber auch solche, die bis zu 40 Tagen in einer 5proz. Phenollösung auskeimungsfähig bleiben. Ähnliche Unterschiede zeigen sich in der Resistenz gegenüber strömendem Dampf. Die Sporen mancher Milzbrandstämme widerstehen diesem nur wenige Minuten, andere bis zu mehreren Stunden. Auch dem Sublimat gegenüber verhalten sich die Sporen verschiedener Milzbrandstämme in ähnlicher Weise ungleichmäßig. Wenn man vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels anstellt, so ist bei Benutzung von Milzbrandsporen als Vergleichswert stets die Angabe notwendig, wie lange sich die zu den Versuchen herangezogenen Sporen in einer 1prom. Sublimatlösung oder 5proz. Phenollösung entwicklungsfähig erhalten haben.

Die vegetativen Formen der Milzbrandbakterien werden nicht nur durch die genannten Chemikalien sowie durch Austrocknung und Belichtung im Gegensatz zu den Sporen in verhältnismäßig kurzer Zeit abgetötet, sondern gehen auch beim Konkurrenzkampf mit anderen Mikroorganismen ziemlich rasch zugrunde. Auch die Stoffwechselprodukte verschiedener Bakterien, z. B. ein in Pyozyaneuskulturen enthaltenes Ferment, die Pyozyanase, wirkt stark schädigend auf sie ein. Im Tierkörper sollen Streptokokken, Staphylokokken und andere Bakterien eine gewisse antagonistische Wirkung haben. Völlig unbekannt ist die Natur der die vegetativen Formen der Bazillen in vitro schädigenden Stoffe, die im normalen Serum verschiedener Tierarten vorhanden sind. Am stärksten wirksam erweist sich Kaninchenserum. Mischt man das Serum dieser Tierart mit Milzbrandbakterien, so sterben die letzteren, wie sich durch Kulturverfahren zeigen läßt, ab. Bei vielen Exemplaren lassen sich unter dem Mikroskop direkt Formveränderung, Quellung, Austritt von Protoplasma aus der Hülle, sog. Plasmolyse, und ähnliche Zerfallsvorgänge nachweisen.

Tierpathogenität.

Wenn wir nun die Tierpathogenität der Milzbrandbakterien betrachten, so ist es zweckmäßig, eine Trennung zwischen den Tierarten vorzunehmen, bei denen Milzbrand als spontane Infektionskrankheit vorkommt, und denjenigen Tieren, die im allgemeinen nur nach experimenteller Infektion erkranken. Während man Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten eigentlich nur infolge der absichtlichen Infektion als Versuchstiere an Milzbrand erkranken und sterben sieht, werden Rinder und Schafe, seltener Pferde, Schweine und Ziegen, Hunde und Katzen spontan von Anthrax befallen. Auch bei Rot- und Damwild, Füchsen und Hasen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen wird Milzbrand hier und dort beobachtet. Vom Geflügel werden Hühner, Gänse und Enten mitunter infiziert, während z. B. Tauben und Raubvögel nicht erkranken. Ratten, Fische und Amphibien sind unter natürlichen Verhältnissen unempfänglich für Milzbrand.

Was zunächst den Verlauf der Infektion nach künstlicher Einverleibung virulenten Materials betrifft, so stellen sich bei der subkutanen Impfung lokale Veränderungen an der Impfstelle ein. Es entsteht ein Infiltrat, das sich häufig über größere Teile, namentlich der Bauchhaut, zu erstrecken pflegt. Die Allgemeinerscheinungen infolge der Impfung sind bei kleinen Versuchstieren ziemlich geringfügig. Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen weisen bis kurz vor dem Tode häufig nur leichte Krankheitssymptome auf. Erst in den letzten Lebensstunden, wenn die Bakterien anfangen, das Blut zu überschwemmen, verfallen sie ziemlich schnell. Bei der Obduktion findet sich an der Impfstelle und in ihrer Umgebung ein sulzig-hämorrhagisches Ödem, in dem große Mengen von Milzbrandbazillen enthalten sind. Die Milz pflegt stark vergrößert, von dunkelroter Farbe, weich und brüchig zu sein. Die Nieren sind dunkelrot und mit Blut überfüllt. In allen Organen und im Blute finden sich die charakteristischen Stäbchen in großer Menge. Je virulenter der Infektionsstoff ist, desto rascher ist der Krankheitsverlauf und desto geringer pflegen im allgemeinen die lokalen Veränderungen an und in der Nähe der Impfstelle zu sein, während bei der Verwendung weniger virulenten Materials die Krankheit langsamer verläuft. Ähnlich gestaltet sich meist auch bei größeren Tieren der Verlauf des experimentellen Milzbrandes. Eine sehr wichtige Tatsache läßt sich bei kleinen wie bei großen Tieren und nicht nur bei der experimentellen Infektion, sondern auch bei Spontanerkrankung feststellen, daß nämlich die Bakterien zu Beginn der Krankheit im Blut sich nicht vermehren. Das Blut ist zunächst lediglich Vehikel für die von der Eingangspforte auf dem Wege der Lymphbahn vorgedrungenen Milzbrandbazillen. In den Lymphräumen der Organe und in den Endarterien bleiben die Bazillen liegen. Erst in späteren Stadien der Krankheit, wenn der Kampf zwischen infiziertem Organismus und eingedrungenen Infektionserregern zu ungunsten des ersteren entschieden ist, wenn also das Ende des an Milzbrand erkrankten Individuums besiegelt ist, kommt es zu einer Vermehrung der Milzbrandbazillen im Blute selbst.

Bei kleineren Laboratoriumstieren, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, siedeln sich, wie wir sahen, die Milzbrandbazillen zunächst an der Impfstelle an und verursachen dort lokale Veränderungen (primäre Lokalisation). Vereinzelte Milzbrandbazillen werden jedoch bei experimenteller Infektion, bei der die Menge der eingeführten Keime immer eine ziemlich große ist, außerordentlich rasch von der Impfstelle in die inneren Organe verschleppt und dort deponiert. *Schimmelbusch* impfte weiße Mäuse mit virulentem Milzbrand am Schwanz und konnte selbst dann den Tod der Tiere nicht mehr aufhalten, wenn er 5—10 Minuten später zwischen der Impfstelle und dem Körper den Schwanz durchtrennte. In den wenigen Minuten waren Milzbrandbazillen bereits durch den Lymphstrom weiter verschleppt. Es erfolgte dann der Tod der Tiere, ohne daß es zu einer Vermehrung an dem lokalen Herd der primären Eingangspforte kommen konnte.

Die Ausscheidung der Milzbrandbazillen kann durch den Urin, die Faezes oder das Sputum der kranken Tiere erfolgen. Das Übertreten der Bazillen aus der Blutbahn in die Exkrete und Sekrete ist durch kapillare Blutungen zu erklären, die unter Umständen nur

ganz geringfügig sind. In den Extravasaten vermehren sich die Milzbrandbakterien und wuchern von dort weiter durch das Gewebe. Für die Verbreitung der Krankheit unter den Tieren sind besonders der Urin und die Faezes von großer Bedeutung. Auch bei Milzbrandfällen des Menschen können diese Exkrete gelegentlich die Krankheitserreger enthalten.

Wesen der Milzbrandinfektion.

Bis in die neueste Zeit hat die Frage die Forscher beschäftigt, wodurch bei der Milzbrandinfektion eigentlich der Tod der Tiere erfolgt. Während man in der ersten Zeit nach Entdeckung des Erregers annahm, daß der Tod auf rein mechanischem Wege durch Verlegung des Kapillarsystems mit Bazillen bedingt werde, hat man später mit Recht darauf hingewiesen, daß sich auf diese Weise eine befriedigende Erklärung für die bei manchen Tierarten und auch beim Menschen auftretenden Allgemeinerscheinungen und den Tod nicht geben lasse. Denn namentlich beim Menschen sind oft schwere Allgemeinerscheinungen, hohes Fieber usw. auch dann vorhanden, wenn der Infektionsprozeß ein rein lokaler ist und bleibt, z. B. beim Karbunkel. Wenn es demnach außerordentlich wahrscheinlich sein muß, daß die spezifisch krankmachende und zum Tode führende Wirkung der Anthraxinfektion an spezifische Giftstoffe der Milzbrandbazillen gebunden ist, so ist es doch bisher nicht gelungen, diese Giftstoffe innerhalb oder außerhalb des Tierkörpers durch irgend eines der Verfahren nachzuweisen, die bei vielen anderen Bakterien zu positiven Ergebnissen geführt haben. Die Frage, ob das Milzbrandgift ein sezerniertes Toxin oder ein Endotoxin ist, muß offen bleiben. Auffallend ist es jedenfalls, wie wenig giftig die Leibessubstanz der Milzbrandbazillen für Tiere ist. Von abgetöteten Agarkulturen kann man größeren und kleineren Tieren erhebliche Mengen selbst intravenös einverleiben, ohne daß es zu ausgesprochenen Giftwirkungen kommt.

Disposition.

Es braucht kaum darauf hingewiesen zu werden, daß nicht alle Individuen einer Tierart gleich empfänglich für die Milzbrandinfektion sind und auch die Resistenz eines und desselben Individuums gegenüber dem Milzbrand zeitlich gewissen Schwankungen unterliegen kann. Durch Hungern, durch Ermüdung, durch Abkühlung des Körpers, durch allgemein schädigende Einflüsse, z. B. Füttern mit Phloridzin, läßt sich bei gewissen Tierarten, die sonst ziemlich resistent sind, z. B. weißen Ratten, die Empfänglichkeit für die Milzbrandinfektion erheblich steigern. Umgekehrt kann durch allgemein resistenzerhöhende Mittel, geringe Mengen abgetöteter Bakterienkulturen, Einverleibung von Substanzen, die eine allgemeine Leukozytose hervorrufen, usw. eine gewisse Steigerung der Widerstandsfähigkeit bei empfänglichen Tierarten, z.B. Mäusen und Meerschweinchen, hervorgebracht werden.

Virulenz der Erreger.

Wie die Resistenz der einzelnen Individuen einer Tierart verschieden sein kann, so sind andrerseits bei allen Versuchen mit Milzbrandbazillen Schwankungen in der Virulenz der Kulturen in Rechnung zu ziehen. Milzbrandkulturen schwächen sich bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden häufig ohne besonderes Zutun von selbst ab. Wenn sie auf nicht zusagenden Nährböden gewachsen sind, büßen sie ihre Virulenz vorübergehend ein, um sie auf geeigneten Nährböden alsbald wieder zu gewinnen. Die Virulenz der Kulturen läßt sich am besten dadurch erhalten, daß man die Sporen rasch an Seidenfäden

antrocknet und vor Luft und Licht geschützt aufbewahrt. Von diesem Material aus kann man dann jederzeit durch Übertragung auf zusagende Nährböden virulente Kulturen gewinnen.

Nachdem die Tatsache, daß sich Milzbrandkulturen spontan abschwächen, festgestellt war, hat man systematisch nach Methoden der künstlichen Virulenzverminderung gesucht. Ein verbreitetes, zuerst von *Pasteur* angewandtes Verfahren Anthrax abzuschwächen, besteht darin, die Kulturen während längerer Zeit bei Temperaturen von 42—43° C zu züchten. *Roux* suchte durch Züchtungen der Milzbrandbazillen auf Nährböden, denen Desinfizientien in geringerer Menge zugesetzt waren, eine Herabminderung der Infektiosität herbeizuführen. Auch durch Passagen der Bazillen durch den Körper unempfänglicher Tiere, z. B. durch den Froschkörper, läßt sich ihre Virulenz herabmindern. Erst dann kann man künstlich abgeschwächte Kulturen zu Versuchen in der Praxis benutzen, wenn die geringe Infektiosität eine dauernde Eigenschaft der Stämme geworden ist. Zur Feststellung der Virulenz abgeschwächter Milzbrandkulturen dienen vergleichende Prüfungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen. Es läßt sich eine Skala aufstellen, an der man die Virulenz einer Kultur bestimmen kann. Wenn man die Virulenz eines Milzbrandstammes allmählich schädigt, so verliert er bei subkutaner Einverleibung zuerst die Infektiosität für Kaninchen. Im weiteren Verlaufe der Abschwächung geht auch die Meerschweinchenpathogenität zugrunde, erst nach sehr lange dauernden Abschwächungsverfahren aber gelingt es, den Milzbrandbazillen auch ihre Infektiosität für Mäuse zu nehmen. Je nachdem nun eine Kultur alle drei Tierarten tötet oder beispielsweise nur Meerschweinchen und Mäuse, nicht dagegen Kaninchen usw., verfügt man über einen ziemlich genauen, auch praktisch brauchbaren Maßstab für die Virulenz einer Kultur.

Milzbrand des Menschen.

Der Milzbrand tritt beim Menschen in drei Formen auf, die am einfachsten nach der primären Lokalisation der Eintrittspforte unterschieden werden. Beim Hautmilzbrand dringen die Milzbrandbakterien von der äußeren Haut aus ein, meist an Stellen, wo kleine Risse, Kratzwunden oder Verletzungen vorhanden sind. Die Prädilektionsstellen sind die Unterarme, die Hände und das Gesicht. In der Mehrzahl der Fälle kommt der Hautmilzbrand bei Personen vor, die infolge ihres Berufes als Schlächter, Abdecker usw. mit milzbrandgefallenen Tieren zu tun haben und sich bei der Verarbeitung von Milzbrandkadavern direkt an kleinen Wunden (Hände, Arme) oder indirekt durch Kratzen mit infizierten Händen (Gesicht) das Virus einimpfen. Diese Form der Krankheit wird als Pustula maligna bezeichnet. Sie hat im Anfang oft große Ähnlichkeit mit einem gewöhnlichen Furunkel, in anderen Fällen erheben sich auf der geröteten und entzündeten Haut mehrere kleine Bläschen mit anfangs serösem, später eitrig-blutigem Inhalt. Die klinische Diagnose ist in diesen Anfangsstadien, welche die beigegebene Abbildung (Taf. **12**) darstellt, oft recht schwierig. Bald aber stellen sich schwere gangränöse Prozesse in der Umgebung der primären Pustel ein und es kann der Tod infolge einer Allgemeininfektion erfolgen. In der Mehrzahl der Fälle bleibt allerdings die Infektion lokalisiert und geht in Heilung über. Das ist besonders dann der Fall, wenn frühzeitig ausgiebige Inzisionen gemacht worden.



Pustula maligna.
(Aus *Jacobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

An **Lungenmilzbrand** erkranken Personen, bei denen die Milzbrandsporen durch Einatmung in die Lunge gelangt sind. Die Erkrankung ist ziemlich selten und wird heutzutage eigentlich nur bei solchen Leuten beobachtet, die mit den Sortieren von Lumpen, Fellen und Tierhäuten zu tun haben oder in Roßhaarspinnereien tätig sind. Die genannten Materialien sind häufig, wenn sie von milzbrandinfizierten Tieren stammen, mit den Sporen des Anthraxbazillus behaftet. Zur Verhütung dieser gefährlichen Gewerbekrankheit sind gesetzliche Maßnahmen erlassen, in denen auch die Desinfektion der Rohmaterialien vorgeschrieben ist. Der Lungenmilzbrand, auch **Hadernkrankheit** genannt, verläuft unter dem Bilde einer schweren atypischen Pneumonie mit unregelmäßigem Fieber und läßt sich mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung des Sputums erkennen. Die Krankheit kann sich über Wochen hinziehen, führt aber fast stets zum Tode.

Zum **Darmmilzbrand** kommt es dann, wenn Fleisch von Milzbrandkadavern in ungekochtem Zustande genossen wird. Meist findet sich die primäre Lokalisation des Infektionsstoffes im Dünndarm. Der Darmmilzbrand des Menschen stellt gleichfalls eine recht seltene Erkrankung vor und ist außerordentlich schwer diagnostizierbar. Die klinischen Erscheinungen sind die einer schweren, mit Fieber verlaufenden infektiösen Enteritis, bei der blutige Stühle entleert werden. Die Krankheit ist von Beginn an schwer und fast stets tödlich. Nur durch die bakteriologische Untersuchung der Faezes ist die Diagnose mit Sicherheit zu erbringen.

Spontanerkrankungen der Tiere.

Bei größeren Tieren kommen durch Spontaninfektion, sei es von der Haut, sei es von der Schleimhaut des Respirations- oder Digestionstraktus ausgehend, die gleichen Formen vor. Der Verlauf ist bei den empfänglichen Tierarten weit häufiger tödlich als beim Menschen. Der Milzbrand ist eben in erster Linie eine Tierkrankheit. Bei dem Weidevieh, das den Hauptprozentsatz der Milzbranderkrankungen liefert, herrscht der Darmmilzbrand bei weitem vor. Der Hautmilzbrand geht besonders oft von Verletzungen der unteren Extremitäten aus, doch kann auch durch stechende Insekten eine Überimpfung des Infektionsstoffes erfolgen. Primärer Lungenmilzbrand ist bei Tieren wohl die am seltensten vorkommende Erkrankungsform.

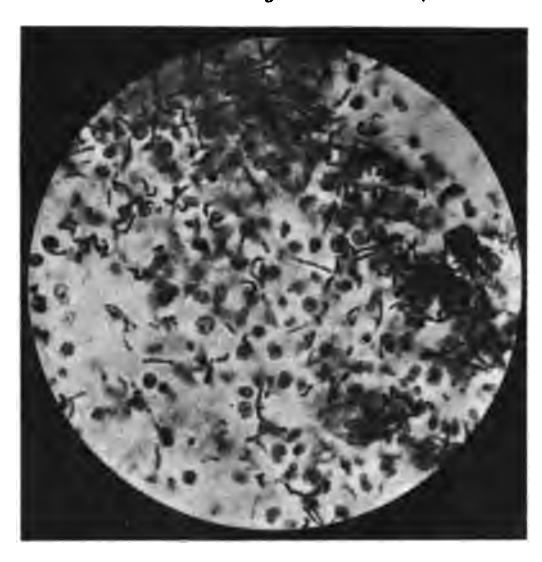
Obduktionsbefund.

Auf die mikroskopischen Befunde und pathologisch-anatomischen Veränderungen in den einzelnen Organen kann hier nicht des näheren eingegangen werden, doch sei bemerkt, daß sie, abgesehen von den Gewebsveränderungen an der primären Invasionspforte, im allgemeinen recht geringfügig sind. Wenn eine starke Vermehrung der Milzbrandbakterien sub finem vitae stattgefunden hatte, was keineswegs immer der Fall ist, so sieht man in Organschnitten die kleinsten Blutgefäße und Kapillaren, namentlich der Milz, der Nieren und der Leber, von Bazillen geradezu vollgestopft (Fig. 32 und Taf. **11**, *Fig. 2*). An makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen findet sich bei Milzbrandkadavern vor allen Dingen eine starke Vergrößerung der Milz. Diese ist brüchig, sehr blutreich und sieht meist schwarzrot aus. Je nach der Lokalisation finden sich Blutungen und ein sulzig-hämorrhagisches Exsudat in der Nähe der primären Lokalisation, also bei Hautmilzbrand in der Haut und im Unterhautzellgewebe, beim Darmmilzbrand an der Eintrittspforte im Darm, bei Lungenmilzbrand in der pneumonisch infiltrierten Lunge.

Kleinere Blutextravasate sind in den inneren Organen häufig; in ihnen findet kurz vor dem Tode des Tieres meist eine starke Vermehrung der Milzbrandbakterien statt.

Diagnose. Die Diagnose auf Milzbrand läßt sich mit Sicherheit mittelst der bakteriologischen Untersuchungsmethoden stellen. Bei der Untersuchung frischen Materials, das vom Menschen oder Tier stammt, mag es nun während des Lebens oder nach dem Tode entnommen sein, kann unter Umständen schon das mikroskopische Präparat die Diagnose ermöglichen. Weit häufiger aber wird es notwendig sein, mittelst des Kulturverfahrens und des Tierversuches die Diagnose zu erhärten, namentlich dann, wenn in dem Untersuchungsmaterial die Milzbrandkeime spärlich oder gemischt mit zahlreichen anderen Bakterien vorhanden sind. Bei der Untersuchung von älteren Tierkadavern ist es nicht ratsam, allein auf Grund des mikroskopischen Präparates eine Diagnose abzugeben, denn eine ganze Anzahl Fäulnisbakterien weist morphologisch eine große Ähnlichkeit mit den Milzbrandbazillen auf. Auch die Kapselfärbung kann über diese Schwierigkeiten nicht immer hinweghelfen, weil auch saprophytische Bakterien Kapseln aufweisen können, die denen des Bacillus anthracis ähnlich sind. In vielen Fällen ist es nicht möglich, mit dem Material gleich an Ort und Stelle die diagnostisch nötigen Untersuchungen anzustellen. Dann empfiehlt es sich, Gewebssaft oder Blut an sterilen Seidenfäden, Glasschälchen, Fließpapierrollen oder Gipsstäbchen, wie sie *Forster* für diesen Zweck empfohlen hat, anzutrocknen und in das Laboratorium mitzunehmen, um hier Kultur- und Tierversuche auszuführen. Es werden Agar-Oberflächenplatten beschickt und Gelatineplatten gegossen. Als Versuchstiere kommen Mäuse und Meerschweinchen in Frage, auf die das verdächtige Material direkt, und zwar in das Subkutangewebe, verimpft wird. Auf diese Weise wird man Milzbrandbakterien in Tier- und Menschenmaterial, wenn sie auch nur in geringer Menge in virulentem Zustande vorhanden sind, fast stets feststellen können. Dagegen ist ihr Nachweis in Erde und Bodenproben oder in stark mit Fäulnisbakterien durchsetztem Material häufig außerordentlich schwierig oder überhaupt nicht möglich, weil bei den Versuchstieren andere in dem Material vorhandene pathogene Bakterien, z. B. die Erreger des malignen Ödems oder des Tetanus, sich rascher vermehren und früher zum Tode führen als die Milzbrandbazillen.

Fig. 82.



Schnitt durch die Milz bei Milzbrand.

Der Nachweis von Milzbrandsporen an Tierhaaren, die als Infektionsquelle für menschliche Erkrankungen angesehen werden, wird sich auf folgende Weise erbringen lassen. Man übergießt Proben der Haare mit physiologischer Kochsalzlösung von 80° C und läßt sie unter häufigem Umschütteln so lange stehen, bis ein trübes Waschwasser erhalten wird. Dieses wird nochmals auf 80° erhitzt, um die vegetativen Formen der in ihm enthaltenen zahlreichen Bakterienarten abzutöten, und dann zentrifugiert. Mit dem gewonnenen Sediment werden Mäuse und Meerschweinchen intraperitoneal infiziert und Oberflächenkulturen auf Gelatine- und Agarplatten angelegt. Verdächtige Kolonien der Platten sind abzustechen und auf ihr morphologisches und färberisches Verhalten sowie auf ihre Tierpathogenität weiter zu untersuchen.

Epidemiologie.

Der Milzbrand ist in fast allen Ländern und Erdteilen heimisch, tritt in ihnen aber vorzugsweise in bestimmten Gegenden, sogenannten Milzbranddistrikten, auf. Früher, als die Ätiologie noch nicht geklärt war und die wirksamen Bekämpfungsmaßnahmen, die auf den Ergebnissen der modernen Forschungen aufgebaut wurden, noch nicht zur Anwendung kommen konnten, hat er sich oft auch in Form großer Epizootien ausgebreitet. Bekannt sind die ungeheuren Verheerungen, die die auch als „Sibirische Pest“ bezeichnete Seuche namentlich in Rußland angerichtet hat. Im Jahre 1864 sollen dort allein 72000 Pferde an Milzbrand gefallen sein, und in den Jahren 1864—1870 gingen nach *Sobernheim* im Gouvernement Nowgorod über 65000 Pferde, Kühe und Schafe sowie 528 Menschen durch die Seuche zugrunde In ganz Rußland ist die Zahl der in jenen Jahren an Milzbrand gestorbenen Menschen nach Tausenden zu schätzen. Auch heute noch fordert die Krankheit besonders im Russischen Reich alljährlich große Opfer.

Endemische Herde der Seuche finden wir auch in Ungarn, in den unteren Donauländern, in einzelnen Teilen Frankreichs (Auvergne, Beauce, Sologne, Eure et Loire). In Deutschland sind es besonders einzelne Distrikte der bayrischen Alpen (Bezirke Tölz, Werdenfels, Weilheim, Miesbach), wo 1873—1875 1277 Stück Vieh an Milzbrand erkrankten und 834 fielen. Ein Hauptherd liegt auf den Alpweiden der Gemeinde Lenggries bei Tölz. Auch am Niederrhein, in den Provinzen Sachsen (Kreis Mansfeld), Posen und Schlesien und im Regierungsbezirk Potsdam finden sich solche Distrikte. In letzterem herrschte die Seuche besonders in den Jahren 1846, 1861, 1873 und 1874 unter dem Rot- und Damwilde, von dem im letztgenannten Jahre 1780 = 65% des vorhandenen Wildstandes von 2729 Wildstücken, im königlichen Wildpark Grunewald sogar 1219 von 1800 fielen.

Durch den Häuteexport ist man auch auf das Vorhandensein großer Milzbranddistrikte in Zentralasien, besonders in China, ferner in Indien, in abgelegenen Gegenden von Nordamerika und in Südamerika sowie in Zentralafrika aufmerksam geworden.

In Deutschland erkrankten in den letzten Jahren nach der amtlichen Tierseuchenstatistik an Milzbrand durchschnittlich 120—150 Pferde, 4000—5000 Rinder, 300—500 Schafe, 10—15 Ziegen und 100—200 Schweine. Infektionen der Menschen wurden im Jahre 1908 in 120 Fällen festgestellt, von denen 19 tödlich endeten. Unter den Erkrankten be-

fanden sich, soweit die Berufsarten angegeben sind, 42 Schlächter, 7 Abdecker, 3 Schäfer, 5 Gerber, 1 Viehhändler. Ähnlich sind auch die Zahlen der anderen Jahre der letzten Zeit.

Die Beobachtung, daß der Anthrax die Eigentümlichkeit hat, an bestimmten Örtlichkeiten, namentlich auf gewissen Weideplätzen, sich einzunisten und jahraus jahrein Tiere, die an bestimmten Stellen ihr Futter suchen, zu infizieren, hat zur Aufstellung verschiedener Theorien über das Zustandekommen solcher Erkrankungen geführt.

In früheren Zeiten neigten viele Forscher der Theorie *Pasteurs* zu, der annahm, daß Sporen aus den beerdigten Anthraxkadavern von Regenwürmern an die Oberfläche gebracht würden und so zur Infektion der oberflächlichen Bodenschichten führten. Man hat diese Theorie auf Grund der von *Koch* festgestellten Bedingungen der Sporenbildung fallen lassen müssen. In den tiefen Erdschichten kann wegen Mangels an Sauerstoff und infolge der niedrigen Temperatur, die stets weniger als 14° C beträgt, keine Sporenbildung stattfinden. Auch hat sich nicht nachweisen lassen, daß Regenwürmer Milzbrandsporen aufnehmen und auf weitere Strecken innerhalb des Erdreichs verschleppen. Es kann jetzt wohl als allgemein anerkannte Tatsache gelten, daß die Verseuchung der Weiden auf die Ausstreuung von Anthraxkeimen durch die kranken Tiere während der Krankheit oder nach dem Tode zurückzuführen ist. Mit dem Harn und namentlich mit den Faezes gehen bei milzbrandkranken Rindern, Pferden und Schafen Anthraxbakterien ab. Sie finden im Mist und in oberflächlichen Erdschichten die Bedingungen zur Sporulation, und wir wissen, daß die Sporen gegen äußere Einflüsse, wie Eintrocknung und Belichtung, sehr widerstandsfähig sind, sich daher lange halten. Auch bei den Anthraxkadavern fließt aus der Nase, dem Maul und dem After sehr häufig mit Blut gemischte Flüssigkeit, die Milzbrandbakterien enthält, aus, und so führen in gleicher Weise wie die kranken Tiere auch die Kadaver eine Verseuchung der Weiden herbei. Die neueren Untersuchungen haben außerdem ergeben, daß ganz leichte Erkrankungen an Anthrax bei Rindern nnd Schafen viel häufiger vorkommen, als man früher annahm. Bezüglich der Weiterverbreitung der Erreger sind derartige Fälle von besonderer Bedeutung. Die Infektion der Tiere, die auf solchen Weiden grasen, erfolgt dann mit dem Futter und führt, wie das auch die Erfahrung zeigt, in der Mehrzahl der Fälle zur Entstehung von Darmmilzbrand. Neben enzootischen sporadischen Milzbranderkrankungen kommen Epizootien unter Pferden, Rindern und Schafen vor, die jahreszeitliche Schwankungen aufweisen. In den europäischen Ländern häufen sich die Epizootien, sobald das Vieh auf die Weide getrieben wird.

Daß auch das Wasser hier und da Milzbrandinfektionen der Tiere veranlaßt, dafür sind in der Literatur verschiedene einwandfrei erscheinende Beispiele mitgeteilt worden. So ließ sich das Auftreten des Milzbrandes unter dem Rindvieh im Schmeiegebiet (Reg.-Bez. Hohenzollern) auf Verunreinigungen des Schmeiebaches durch Gerbereiabwässer zurückführen. Die Krankheitskeime gelangten mit den Abwässern und durch das Weichen, zu einem kleineren Teil auch durch das Fließen der in den Gerbereien verarbeiteten Häute in den Bach und durch das

Rieseln auf die Wiesen, wo sie von dem Vieh mittelst des Trinkwassers oder durch infiziertes Futter aufgenommen wurden.

Prophylaxe.

Die Prophylaxe der Krankheit muß sich vor allen Dingen gegen den Milzbrand der Tiere richten. Je weniger Anthrax bei Tieren vorkommt, desto seltener werden auch die Erkrankungen des Menschen sein. Die Bekämpfung der Seuche bei Tieren hat verschiedene Punkte zu berücksichtigen, die aber alle auf eine möglichst vollkommene Vernichtung oder Unschädlichmachung des Infektionsstoffes gerichtet sein müssen. Kranke Tiere sind abzusondern und eventuell zu töten. Diese Maßregel ist in Deutschland durchführbar, weil Anthrax zu den meldepflichtigen Tierseuchen gehört. Die Kadaver sind zu verbrennen oder 1 *m* tief zu vergraben. Daneben muß man für eine sehr strenge Desinfektion der Stallräume und aller Gegenstände sorgen, die voraussichtlich infiziert sind. Es wird aber vielfach trotz der Befolgung dieser Vorschriften unmöglich sein, infizierte Ställe oder gar Weiden wieder seuchenfrei zu machen, weil man mit Anthraxsporen zu rechnen hat, die so außerordentlich lange haltbar und so resistent gegen Desinfektionsmittel sind. Will man Tiere an infizierten Örtlichkeiten (Ställen und Weiden) vor Milzbrand schützen, muß man sie aktiv immunisieren entweder nach der *Pasteur*schen oder der noch wirksameren *Sobernheim*schen Methode. Die Impfung muß jedes Jahr wiederholt werden. Ställe und Gehöfte, in denen Milzbrandfälle festgestellt sind, sind vom Verkehr abzusperren, ebenso die zugehörigen Weideflächen. Gemeinschaftlicher Weidegang von Tieren aus den Viehbeständen verschiedener Besitzer ist zu untersagen, desgleichen die gemeinschaftliche Benutzung von Brunnen, Tränken und Schwemmen. Der unschädlichen Beseitigung des als infiziert anzusehenden Düngers ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Viehmärkte, Ausstellungen und Körungen können eingestellt oder beschränkt werden.

Der Übertragung des Milzbrandes auf den Menschen durch den Genuß des Fleisches milzbrandkranker Tiere wirkt außer der schon erwähnten Bestimmung des Viehseuchengesetzes, daß Schlachtungen von solchen Tieren verboten sind, auch das Gesetz betreffend die Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 3. Juni 1900 entgegen, das den ganzen Tierkörper (Fleisch mit Knochen, Fett, Eingeweiden und den zum Genuß für den Menschen geeigneten Teilen der Haut sowie das Blut) als untauglich zum Genuß für Menschen erklärt, wenn bei der Fleischbeschau Milzbrand festgestellt ist. Der Polizeibehörde ist von solchem Befunde Anzeige zu erstatten.

Besonders wichtig ist die Forderung einer wirksamen Desinfektion der in Gewerbebetrieben verarbeiteten tierischen Rohmaterialien (Tierfelle, Roßhaare, Lumpen usw.), die erfahrungsgemäß zur Übertragung des Anthraxbazillus auf den Menschen Veranlassung geben; namentlich gilt dies für Häute und Felle, die aus dem Auslande importiert werden oder aber von solchen Tieren stammen, die gefallen sind. Tierärzte, die Obduktionen bei Milzbrandkadavern und milzbrandverdächtigen Tieren vornehmen, müssen jede Verletzung peinlichst vermeiden oder sich durch Gummihandschuhe schützen. Schlächter, Abdecker und Gerber sind zu ermahnen, daß sie auch bei geringfügigen Verletzungen die betreffenden Hautstellen mit einem undurchlässigen Verband schützen.

Immunität. Verschiedene Tierarten und -Rassen sind von Natur unempfänglich gegen Milzbrand. Allerdings ist diese natürliche Immunität keine absolute, denn nach Injektion genügender Mengen hochvirulenten Materials erliegen bei geeigneter Infektionsweise unter Umständen auch die resistentesten Tiere der Infektion. Von den Kaltblütern und Vögeln, die am meisten refraktär sind, bis zu den experimentell höchstempfänglichen Mäusen läßt sich eine Stufenleiter der einzelnen Tierarten aufstellen mit graduell abnehmender Empfänglichkeit. Gerade beim Milzbrand sind besonders eingehende und zahlreiche Untersuchungen über die Ursache und das Wesen der natürlichen Immunität angestellt. Aber trotz des eifrigen Studiums vieler Forscher bewegen wir uns bezüglich der Ursachen der angeborenen Milzbrandimmunität auf einem ebenso hypothetischen Boden wie bezüglich unserer Kenntnisse über natürliche Immunität bei den meisten anderen Infektionskrankheiten. Etwas besser sind wir über das Wesen der erworbenen Milzbrandimmunität unterrichtet, die durch das Überstehen einer spontanen Infektion erworben oder aber künstlich hervorgerufen werden kann. Mit abgetöteten Kulturen oder den Stoffwechselprodukten der Milzbrandbazillen ist man nicht imstande eine echte Immunität hervorzurufen. Das ging schon aus den ersten Versuchen von *Toussaint* hervor. Dieser versuchte Tiere mit Milzbrandblut zu immunisieren, das 1 Stunde auf 55° C erwärmt war. Positive Erfolge lassen sich bei einem solchen Verfahren nur dann erzielen, wenn die in dem Blut enthaltenen Milzbrandbakterien nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt sind. Sobald indessen alle Bakterien abgetötet sind, tritt auch keine Immunität als Folge der Impfung auf. Wir müssen annehmen, daß die scheinbar erfolgreichen Immunisierungen, die durch Einverleibung abgetöteter Bakterien erzielt sind, nur auf Resistenzwirkungen zurückzuführen waren. Auf Grund dieser Erkenntnis und durch seine systematischen Untersuchungen löste *Pasteur* dann auch die prinzipiell wichtige Frage der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen experimentell. Er konnte den Nachweis erbringen, daß man hochempfängliche Tiere durch mehrmalige Vorbehandlung mit abgeschwächten Kulturen gegen die experimentelle Infektion ebenso wie gegen die natürliche Ansteckung mit hochvirulenten Anthraxbazillen immunisieren kann.

Schutzimpfung. Das Verfahren *Pasteurs* war folgendes. Zunächst wurde den Tieren ein Vaccin I einverleibt. Dieses bestand aus Milzbrandkulturen, die längere Zeit bei 42—43° C gezüchtet waren, und besaß einen solchen Abschwächungsgrad, daß es nur Mäuse, nicht dagegen Meerschweinchen und Kaninchen tötete. 10 Tage später wurde den Tieren ein Vaccin II injiziert, das eine weniger abgeschwächte Milzbrandkultur enthielt, die wohl Mäuse und Meerschweinchen, nicht dagegen Kaninchen zu töten vermochte. Der Impfstoff besteht aus Sporen, die an Fäden angetrocknet sind und in eine kleine Hauttasche eingeführt werden. Das *Pasteur*sche Verfahren ist ein aktives Immunisierungsverfahren, denn die Tiere machen infolge der Impfung eine leichte Milzbranderkrankung durch. Der Impfschutz tritt nicht sogleich ein, sondern erst ungefähr vom 8. Tage nach der Impfung ab. Er entwickelt sich langsam, erreicht eine gewisse Höhe und verschwindet dann wieder; nach 1 Jahr ist er im allgemeinen wieder abgeklungen. Das Verfahren ist an Schafen, Rindern und Pferden in vielen

Ländern in größtem Umfange durchgeführt worden. Allerdings ist der Impfstoff in seiner Virulenz nie so ganz gleichmäßig herzustellen und infolgedessen sind oft recht erhebliche Impfverluste zu verzeichnen gewesen, die bis 1 % betrugen. Auch ist die zweimalige Impfung für ein Verfahren, das im großen angewendet werden soll, nicht gerade sehr zweckdienlich, weil es mit großen Kosten verbunden ist. Die Erfolge sind aber im allgemeinen gut. Der Milzbrand ist, wo systematisch nach *Pasteurs* Verfahren immunisiert wird, sehr eingeschränkt worden, namentlich bei Rindern und Pferden.

Theoretisch außerordentlich interessant ist die Tatsache, daß es mit Hilfe des *Pasteur*schen Verfahrens wohl gelingt, die genannten größeren Tiere zu immunisieren, nicht aber mit einer auch nur annähernd so großen Sicherheit die kleinen Laboratoriumstiere. Meerschweinchen und Mäuse sind nur außerordentlich schwer gegen Milzbrand zu immunisieren. Man benutzt zur Vorbehandlung dieser Tiere am besten asporogene Kulturen von sehr starker Abschwächung, geht dann sehr vorsichtig mit vielmaligen Injektionen vor, um schließlich das Vaccin I und dann nach mehrmaligen Injektionen das Vaccin II anzuwenden. Auch dann gelingt es keineswegs, jedes Tier zu immunisieren. Die Verhältnisse liegen hier genau so wie bei der Immunisierung von Meerschweinchen, Ratten und Mäusen mit abgeschwächten oder abgetöteten Pestkulturen.

Auch mit virulenten Kulturen hat man größere Tiere, namentlich Rinder, zu immunisieren versucht. Gegen die subkutane Injektion von minimalsten Mengen virulenter Kultur sind manche Rinder nämlich verhältnismäßig unempfänglich; sie machen nur eine lokale, mit Fieber einhergehende Erkrankung durch. Aber das Verfahren ist doch gefährlich, weil manche Tiere nach der Impfung an malignem Milzbrand erkranken und dann zur Verbreitung virulenter Milzbrandkeime Veranlassung geben können.

Im Serum von Tieren, die einem systematischen Immunisierungsverfahren unterworfen sind, treten, wie zuerst *Sklavo* und *Marchoux* durch Versuche exakt nachwiesen, spezifische Schutzstoffe auf. *Sobernheim* hat durch verbesserte Methoden ein Serum gewonnen, welches noch wirksamer ist als das von den genannten Autoren hergestellte. Es werden Rindern zunächst abgeschwächte Kulturen mit Milzbrandserum injiziert, dann abgeschwächte Kulturen allein, und nach mehrmaliger Injektion von steigenden Dosen der letzteren wird zu virulenten Kulturen zunächst in kleineren, dann in größeren Mengen übergegangen. Das Serum hat einen ausgesprochenen Schutzwert nicht nur gegen die subkutane Infektion, sondern auch gegen Fütterungsmilzbrand.

Die Wertbestimmung des Serums macht bisher noch große Schwierigkeiten. Weder an Ratten noch an Kaninchen erzielt man einigermaßen praktisch brauchbare Titerbestimmungen. Die Versuchsergebnisse sind, wie *Ascoli* bei sorgfältigen Nachprüfungen zeigen konnte, je nach der Virulenz des benutzten Stammes verschieden und nicht so regelmäßig, daß darauf eine Wertbestimmungsmethode aufgebaut werden könnte. Nur bei Meerschweinchen und Hammeln läßt sich bei Benutzung eines Stammes von ganz konstanter, bekannter Virulenz der Wert eines Serums bestimmen.

Die hauptsächlichste praktische Verwendung erfährt das Milzbrandserum bei der kombinierten Immunisierung, die der Simultanmethode

bei Rinderpest und Schweinerotlauf nachgebildet ist. Es wird eine kleine Menge leicht abgeschwächter Milzbrandkultur auf der einen Körperseite, Milzbrandserum auf der anderen Körperseite eingespritzt. Eine einmalige Injektion genügt, um den Impflingen eine Immunität zu verleihen, die länger schützt, als die mittelst des *Pasteur*schen Verfahrens erzielte. Diese von *Sobernheim* in die Praxis eingeführte Methode ist in großem Umfange in den verschiedensten, von Milzbrand heimgesuchten Distrikten mit unbestrittenem Erfolge ausgeführt worden. Die Impfverluste sind bei mehr als 200 000 in Südamerika von *Sobernheim* und *Burow* geimpften Rindern außerordentlich gering, 0·1‰, gewesen.

So sicher festgestellt die praktische Brauchbarkeit des Milzbrandserums für Zwecke dieser kombinierten Immunisierung ist, so wenig wissen wir bis jetzt, worauf hauptsächlich seine Wirksamkeit beruht. Wenn es auch wahrscheinlich ist, daß bakterizide Stoffe die spezifische Wirkung des Serums bedingen, so lassen sich doch solche weder im Reagenzglase, noch im Tierkörper nachweisen. Anscheinend spielen auch agglutinierende Stoffe und Bakteriotropine eine Rolle bei der Schutz- und Heilwirkung. Die endgültige Klärung dieser Frage muß weiteren Forschungen überlassen bleiben.

Serumtherapie.

Dem Milzbrandserum wohnen ausgesprochene Heilwirkungen inne. In der Literatur sind bereits eine ganze Anzahl von Krankheitsfällen mitgeteilt worden, in denen bei an Milzbrand erkrankten Menschen und Tieren nach Einverleibung des Serums eine rasche Genesung eintrat. Wenn man auch in Rechnung zieht, daß der Milzbrand keineswegs, namentlich beim Menschen nicht, eine stets tödliche Krankheit ist, so ist die Mortalität bei schweren Infektionen doch groß. Es liegen aber gerade Berichte über günstige Beeinflussung bedrohlicher Krankheitszustände durch das Milzbrandserum vor, sodaß an einer spezifischen Wirkung auf die Milzbrandbazillen kaum zu zweifeln ist. Nach der Serumeinspritzung stellen sich Rückbildungen der Lokalsymptome und Temperaturabfall, zuweilen nach vorhergehendem Temperaturanstieg, ein. *Laewen* empfiehlt, bei allen mit schweren Allgemeinsymptomen einhergehenden Fällen, unbeschadet der Lokalbehandlung, unverzüglich größere Mengen, beim Erwachsenen etwa 30—40 cm^3 oder noch mehr, des *Sobernheim*schen Serums intravenös zu injizieren und nötigenfalls die Injektion an demselben oder am folgenden Tage zu wiederholen. In den nächsten Tagen sollen dann geringere Serumdosen subkutan verabfolgt werden. Die Allgemeinerscheinungen pflegen nach der Seruminjektion eine entschiedene Besserung zu erfahren. Auch die prophylaktische Anwendung des Serums wird häufig angezeigt sein, wenn es gilt, den Ausbruch der Krankheit, z. B. nach einer Verletzung bei der Obduktion eines Milzbrandkadavers, zu verhüten. *Sklavo* stellte bei 164 mit Milzbrandserum behandelten Fällen eine Mortalität von 6·09% fest, während nach den statistischen Erhebungen die Mortalität an Milzbrand in Italien sonst 24·16% beträgt. Von 105 sehr schweren Milzbrandfällen, die *Mendez* serotherapeutisch behandelte, starben nur 9.

Literatur.

Sobernheim, Milzbrand. Handbuch der path. Mikroorganismen, Bd. 2, 1903.

Sobernheim, Immunität bei Milzbrand. Ebenda, Bd. 4, 1904.

Sobernheim, Darstellung der Schutzstoffe und Methoden der Schutzimpfung gegen Milzbrand. — Milzbrandserum, Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi.* Bd. 1. 1908 und Bd. 2, 1909. Jena, G. Fischer.

v. Esmarch, Die Milzbrandsporenbildung auf Fellen. Festschrift für *R. Koch.* Gustav Fischer, Jena 1903.
Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena, Gustav Fischer, 1894.
Johne, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 19, 1893.
Sklavo, Zentralbl. f. Bakt., 1899 u. 1902; Berliner klin. Wochenschr., 1901.
Sobernheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897 und Bd. 31, 1899; Berliner klin. Wochenschrift, 1902.
Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie. Braunschweig 1890.
Behring, Deutsche med. Wochenschr., 1887 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6 u. 7.
Bollinger, Zur Pathologie des Milzbrandes. München 1872.
C. Fränkel, Grundriß der Bakterienkunde. Berlin, Hirschwald, 1890.
Friedberger u. *Fröhner,* Lehrbuch der spez. Pathol. u. Therapie der Haustiere. 7. Aufl., Stuttgart, Enke, 1908.
Garré, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1887.
Günther, Einführung in das Studium der Bakteriologie. 6. Aufl., Leipzig, G. Thieme, 1907.
Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 3. Aufl. Stuttgart, Enke, 1906.
Klein, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
R. Koch, F. Cohns Beiträge zur Biologie d. Pflanzen, Bd. 2, 1876.
R. Koch, Mitteil. aus dem kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
R. Koch, Gaffky u. *Löffler,* ebenda, Bd. 1 u. 2.
Laewen, Über die Serumbehandlung des Milzbrandes beim Menschen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 95, H. 6.
Sobernheim, Milzbrandserum. Handbuch der Serumtherapie von *Wolff-Eisner.* München, J. F. Lehmann, 1909.
Mendez, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Sklavo, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1895.

16. VORLESUNG.

Cholera asiatica.

Geschichtliches.

Das eigentliche Heimatland der asiatischen Cholera ist das Gangesdelta. Dort hat aller Wahrscheinlichkeit nach die Seuche bereits vor Jahrtausenden endemisch geherrscht und von hier aus ist es wohl schon in frühen Jahrhunderten zu Choleraepidemien in Asien gekommen, so zu vereinzelten Ausbrüchen in Indien während des 16., 17. und 18. Jahrhunderts.

Pandemische Ausbreitung gewann die Cholera aber zuerst im Anfang des 19. Jahrhunderts. Im Jahre 1817 überzog sie ganz Indien und überschritt alsbald die Grenzen ihres Heimatlandes, um allmählich fast die ganze bewohnte Erdoberfläche heimzusuchen. Der erste große Seuchenzug, der unzählbare Opfer forderte, erlosch im Jahre 1823. Seitdem ist es wiederholt zu Cholerapandemien gekommen, die stets ihren Ausgangspunkt vom Gangesdelta nahmen und den großen Verkehrsstraßen folgten. 1826—1837 sehen wir alle fünf Erdteile ergriffen, alsdann folgt nach 9jährigem Intervall die Pandemie von 1846—1862, die Europa, Asien, Afrika und Amerika heimsuchte. Der vierte Seuchenzug fällt in die Jahre 1864—1875, der fünfte in die Jahre 1883—1896. Diese letztere Pandemie erreichte wie bei früheren Epidemien über Ägypten, Kleinasien und Rußland auch Deutschland, wo die Cholera im Jahre 1892 mit dem gewaltigen Choleraausbruch in Hamburg einsetzte und bis 1894 hier und dort in Erscheinung trat.

Von den endemischen Choleraherden im Orient aus (vgl. die Karte auf S. 214) hat die Seuche im letzten Jahrzehnt einen neuen Zug nach dem Okzident zu angetreten. Anfang 1902 drang sie trotz aller Vorsichtsmaßregeln bis Ägypten vor und forderte dort mehr als 40000 Opfer. Anfang 1903 hat sie sich in Syrien und Palästina, später in Kleinasien und am Schwarzen Meer gezeigt und war 1904, den großen Karawanenstraßen von Samarkand folgend, nach der unteren Wolga über Baku vorgedrungen. Von hier aus wurde ihr Infektionsstoff in Rußland 1904/05 verbreitet und es hat den Anschein, daß dort die Seuche seitdem nicht wieder völlig erloschen ist. Alljährlich sind in Rußland jetzt umfangreiche Choleraepidemien vorgekommen und haben zu gelegentlicher Verschleppung des Infektionsstoffes nach Deutschland (Weichselgebiet), Österreich, Italien, Holland usw. geführt.

Die Cholerapandemien (nach *Hirsch* und *Haeser*).

Nr.	nach *Hirsch*		Nr.	nach *Haeser*		Ausbreitungsbezirk
	Jahreszahl	Zeitdauer		Jahreszahl	Zeitdauer	
1	1817—23	6	1 *a*	1816—23	7	Asien, Afrika
2	1826—37	11	1 *b*	1826—37	11	Asien, Afrika, Europa, Amerika, Australien
3	1846—62	17	2	1840—50	10	Asien, Afrika, Europa. Amerika
			3	1852—60	8	
4	1864—75	12	4	1863—73	10	Asien, Afrika, Europa, Amerika
Spätere Pandemien:						
5	1883—96	13	—	—	—	Asien, Afrika, Europa
6	1902—?	—	—	—	—	Asien, Afrika (Ägypten) Europa

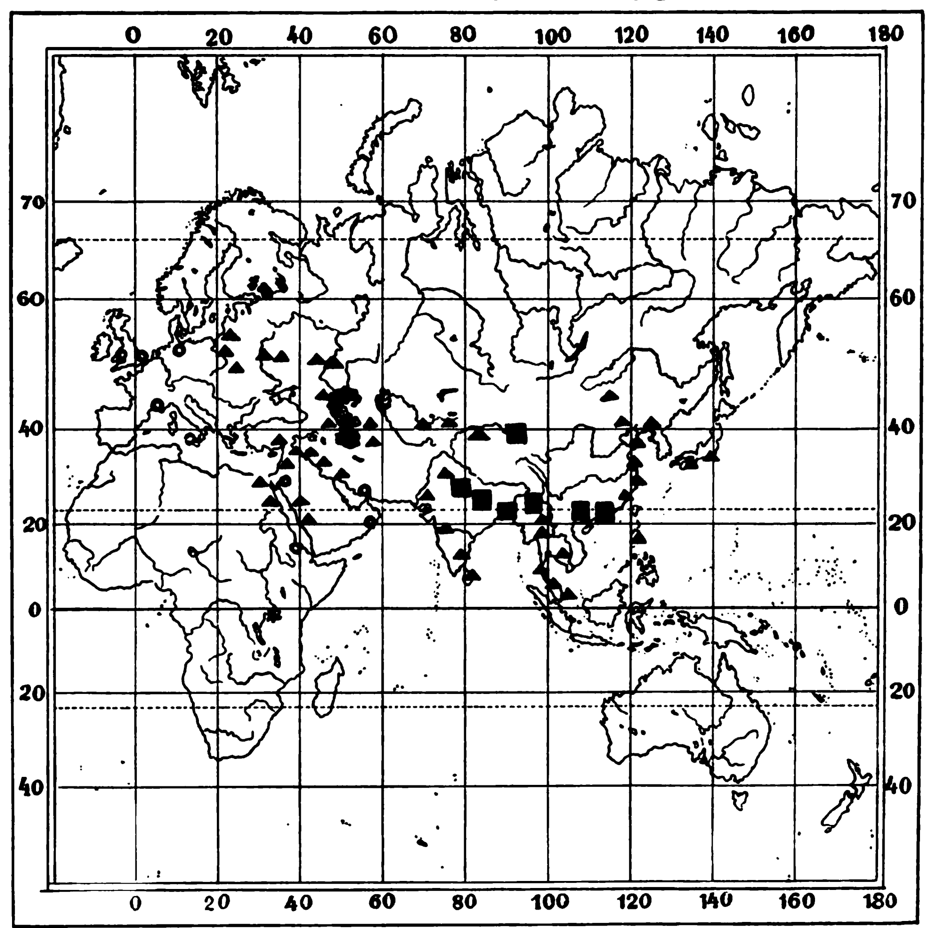
Daß die asiatische Cholera durch ein infektiöses Agens hervorgerufen wird, hatte schon *Griesinger* auf Grund seiner epidemiologischen Studien richtig erkannt. Er betonte bereits, daß die Seuche in allen Epidemien und in allen Zonen stets die gleiche eigentümliche Gestalt hatte und daß ihr deshalb eine spezifische Ursache zugrunde liegen müsse, die, von äußeren Bedingungen unabhängig, einer aktiven und passiven Verbreitung fähig sei. Diese spezifische Ursache aufzufinden gelang *Robert Koch* im Jahre 1883. Zuerst in Ägypten, dann in Indien stellte er fest, daß die Cholera eine Darmkrankheit ist, deren Erreger, kommaförmig gebogene Bazillen, sich im Inhalt und in den Wandungen des Dünndarmes finden. In mehrmonatiger fruchtbarer Arbeit, die ausführlich in dem von *Gaffky* verfaßten Bericht verzeichnet ist, legte er die Choleraätiologie durch umfangreiche bakteriologische Untersuchungen an Choleraleichen und Cholerakranken, sowie durch zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden klar, er studierte ferner die biologischen Eigenschaften der entdeckten Erreger und konnte sie durch die von ihm geschaffenen Untersuchungsmethoden auch im Wasser eines indischen Tanks nachweisen, durch dessen Genuß nachweislich eine große Anzahl Menschen an Cholera erkrankt war.

Kochs Entdeckung wurde bei allen späteren Epidemien voll und ganz bestätigt. Auf ihnen baute sich später das noch ausführlicher zu besprechende Cholerabekämpfungssystem auf, durch welches wir heute die Verbeitung der Seuche zu verhindern imstande sind. Auch die Auffindung wirksamer Schutzimpfungsverfahren, die ebenso wie die Vervollkommnung der Choleradiagnostik den rastlosen Forschungen auf dem Gebiete der Choleraimmunität zu danken ist, war nur möglich dadurch, daß *R. Kochs* grundlegende Studien die Erreger der Cholera uns kennen und züchten gelehrt haben.

Der Choleravibrio. Morphologie.

Der Choleravibrio ist ein kurzes, leicht gekrümmtes Stäbchen von durchschnittlich etwa 1·5 μ Länge und 0·4 μ Breite. Die im Deck-

glaspräparat vorwiegende Kommaform könnte zu der Annahme berechtigen, daß der einzelne Vibrio ein nur in einer Ebene gekrümmtes Stäbchen sei; dem ist aber nicht so, vielmehr stellt das Einzelindividuum einen Teil einer Schraubenwindung dar. Die Form der Vibrionen in Deckglasausstrichpräparaten erscheint durch die mannigfache Lagerung,

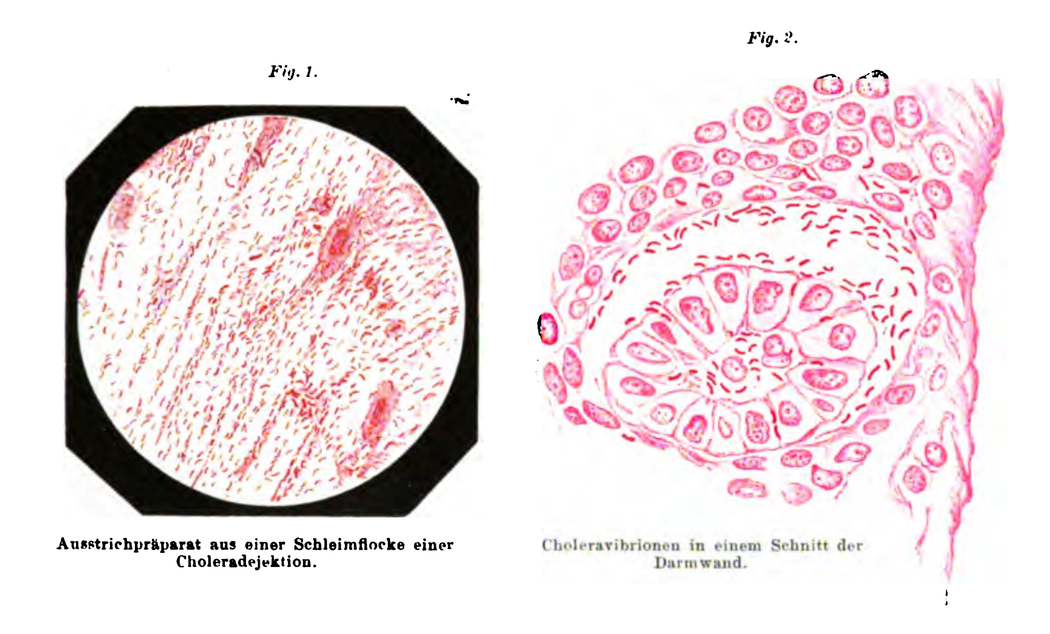


■ Endemische Choleraherde.
▲ Auftreten einzelner voneinander getrennter Epidemien.
● Durch den Seeverkehr eingeschleppte Fälle.

die die Einzelvibrionen zueinander einnehmen, verschieden (Taf. 13, *Fig. 1 u. 3*). Man sieht Halbkreisformen, ◡, ∫- und ∫-Formen. Übrigens trifft man unter den einzelnen Cholerastämmen in bezug auf die Morphologie auffallende Unterschiede, was die Länge, die Dicke und den Krümmungsgrad der Vibrionen sowie die Länge der Geißeln betrifft

Fig. 1.

Fig. 2.



Ausstrichpräparat aus einer Schleimflocke einer Choleradejektion.

Choleravibrionen in einem Schnitt der Darmwand.

Fig. 3.

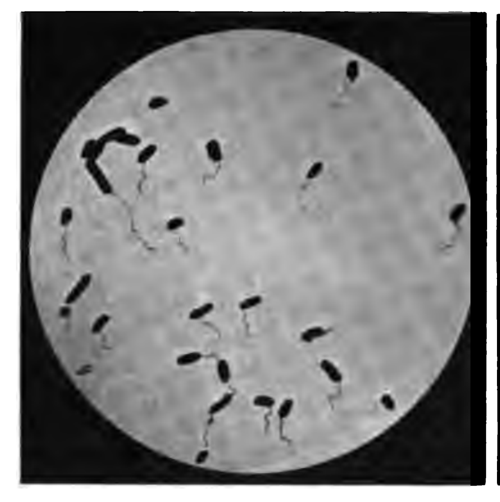


Ausstrichpräparat aus dem Dünndarminhalt einer Choleraleiche. Starke Vergrößerung. (Vibrionen und Spirochäten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

(Fig. 33 u. 34). Manche Stämme weisen Formen auf, die so kurz und plump sind, daß sie als ovoide Stäbchen imponieren. Alte Laboratoriumsstämme, die lange Zeit nur auf künstlichen Nährböden fortge-

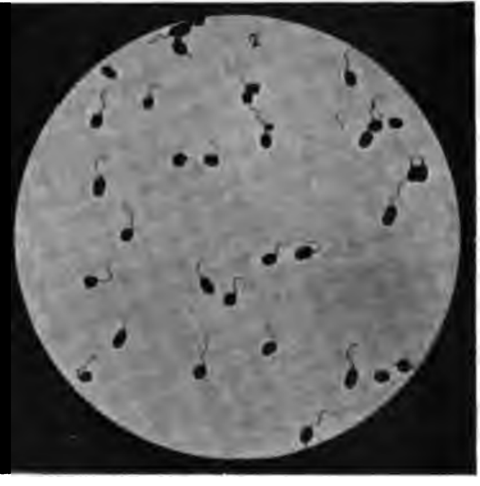
Fig. 33.



Choleravibrionen mit langen Geißeln.



Fig. 34.



Choleravibrionen von ovoider Gestalt mit kurzen Geißeln.

züchtet werden, können die gebogene Form der Vibrionen ganz vermissen lassen und stellen häufig lange, schlanke Stäbchen dar.

Fig. 35.



Involutionsformen des Choleravibrio in alten Bouillonkulturen.

Wenn man aus Bouillonkulturen, die mehrere Tage lang bei 37° gezüchtet wurden, Deckglaspräparate anfertigt, so sieht man, daß die Vibrionen vielfach zu langen, entweder schraubenförmigen oder aber fast geradegestreckten Fäden ausgewachsen sind. Man spricht dann von Spirillenformen (Fig. 35). Auch trifft man dicke, gequollene Exemplare an, die sich schlecht färben lassen und beim Zerfall der Fäden mitunter den Eindruck von Sporen erwecken können. Diese Formen sind als Dege-

nerations- oder Involutionsformen aufzufassen. Sie treten auch von vornherein auf Nährböden auf, die dem Choleraerreger weniger zusagen, so z. B. auf den mit Chemikalien versetzten Nährmedien.

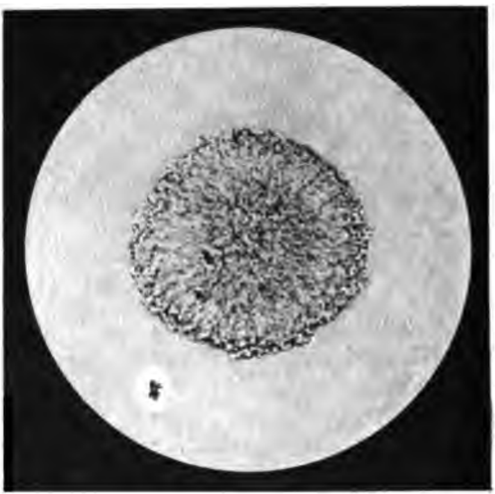
Biologie. Sporen bildet der Choleravibrio nicht. Die früher als Arthrosporen beschriebenen Gebilde waren keine echten Sporen im Sinne der Biologie, sondern Involutionsformen. Mit der Annahme einer Dauerform würde auch nicht die geringe Widerstandsfähigkeit zusammenpassen, welche die solche Gebilde enthaltenden Chlolerakulturen sowohl Desinfektionsmitteln gegenüber, wie auch gegen Austrocknung und Hitze besitzen.

Der Choleravibrio ist sehr lebhaft beweglich. Bei der Untersuchung eines hängenden Tropfens, in dem frisch gezüchtete Vibrionen in einer zusagenden Nährflüssigkeit verteilt sind, sieht man diese mit großer



Fig. 36. Fig. 37.





Verschiedene Typen grob granulierter Cholerakolonien bei starker Vergrößerung (nach Photogrammen von *Zettnow*).

Geschwindigkeit durch das Gesichtsfeld schießen. *R. Koch* hat die Art der Bewegung sehr treffend mit derjenigen eines Mückenschwarms verglichen. Ihre Eigenbewegung verdanken die Choleravibrionen einer einzigen langen, endständigen Geißel, die sich mit Hilfe der gebräuchlichen Geißelfärbungsmethoden leicht darstellen läßt (Fig. 33 und 34).

Der Choleravibrio färbt sich leicht und intensiv mit allen basischen Anilinfarben. Besonders empfehlenswert für Deckglaspräparate ist eine mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnte Karbolfuchsinlösung. Der *Gram*schen Färbung gegenüber verhält sich der Choleravibrio negativ. Bei Anwendung der Geißelfärbungsmethoden erscheinen die Vibrionen bedeutend dicker als in den mit gewöhnlichen Farbflüssigkeiten behandelten Präparaten, weil infolge der vorhergegangenen Beizung auch die Hüllen der Bakterienleiber mitgefärbt werden. In

Schnitten ist der Nachweis der Choleravibrionen nicht leicht. Am besten eignet sich hier die Färbung mit alkalischer Methylenblaulösung und nachfolgender Differenzierung in Wasser, das mit einer Spur Essigsäure versetzt ist. Auch die *Pfeiffer*sche Universal-Schnittfärbungsmethode gibt oft gute Bilder. In Schnitten weisen die Choleravibrionen die oben als charakteristisch beschriebene Form und Krümmung nicht auf, sie zeigen hier vielmehr, namentlich der auftretenden Spindelformen wegen, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Rotzbazillus.

Der Choleravibrio ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß gedeiht er nicht. Das Wachstumsoptimum liegt bei etwa 35—36° C, Temperaturen über 38° schädigen bereits das Wachstum. Er gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden. Vorbedingung ist allerdings, daß deren Reaktion stark alkalisch ist. Vergleichende Untersuchungen haben ergeben, daß ein Zusatz von 3 *ccm* einer 10proz. Lösung von kristalli-

Fig. 38.

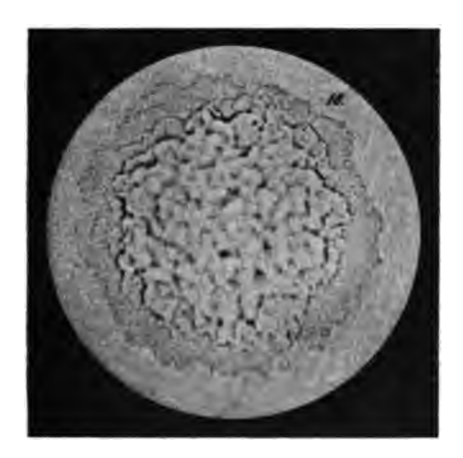
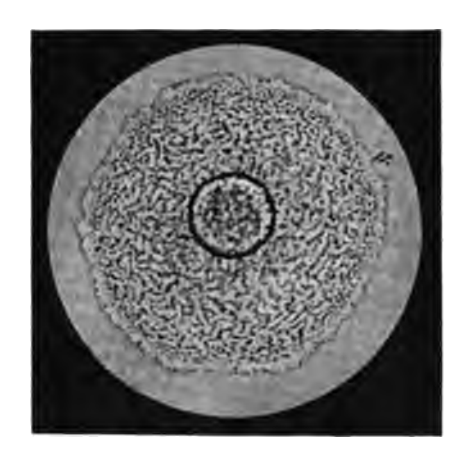


Fig. 39.



Verschiedene Typen hellichtbrechender Cholerakolonien bei starker Vergrößerung (nach Photogrammen von *Zettnow*).

siertem kohlensaurem Natrium auf 100 *ccm* des lackmusneutralen Nährbodens am geeignetsten ist.

Auf der Agarplatte erscheinen die Cholerakolonien als blasse, flache Scheiben, die bei durchfallendem Lichte eigenartig opaleszierend aussehen. Sie haben diese Eigenschaft ebenfalls mit den Kolonien anderer Vibrionenarten gemein, sind aber von dem Geübten mit Leichtigkeit von den Colikolonien, die bei der Untersuchung von Faezes in erster Linie differentialdiagnostisch in Betracht kommen, zu unterscheiden (Taf. **14**, *Fig. 2*). Die Agarplatte ist als Ergänzung des Peptonverfahrens das wichtigste kulturelle Hilfsmittel in der heutigen Choleradiagnostik; auf welche Weise die Cholerakolonien als solche identifiziert werden, wird später zu besprechen sein.

Auf Kartoffeln wächst der Choleravibrio als graubrauner, fadenziehender Belag. Milch wird durch das Wachstum nicht verändert. Erstarrtes Blutserum wird ebenso wie die Gelatine durch das peptonisierende Ferment des Choleravibrio verflüssigt.

Auf Gelatine erscheinen die Oberflächenkolonien nach 24stündigem Wachstum bei 22° C als feinste, dem bloßen Auge eben sichtbare, helle Pünktchen. Bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops fallen sie durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auf, ihre Oberfläche ist fein granuliert und erweckt den Eindruck, als ob die Kolonie mit feinsten Glassplitterchen bestreut wäre. Ältere Kolonien nehmen eine mehr gelbliche Farbe an, ihr Rand ist unregelmäßig. Infolge der Verflüssigung der Gelatine, die durch ein beim Wachstum des Choleravibrio gebildetes Ferment bewirkt wird, sinkt die Kolonie allmählich ein. Lange im Laboratorium auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Kulturen wachsen atypisch. Sie verlieren die Fähigkeit Gelatine zu verflüssigen, bilden bräunliche Kolonien mit schlingenförmig nach den Seiten vordringenden Fäden und weichen auch sonst von dem als typisch geltenden Verhalten derart ab, daß selbst der Geübte die Kultur als Cholerakultur nicht zu erkennen vermag. Aber auch frische, aus Cholerastühlen oder aus der Choleraleiche gezüchtete Kulturen können auf Gelatine zwei verschiedene Typen von Kolonien aufweisen, nämlich neben den hellen, lichtbrechenden auch dunklere, grobgranulierte, die sich bei weiterer Untersuchung ebenfalls als echte Cholerakolonien erweisen und bei Übertragung auf neue Gelatineplatten wiederum in jenen zwei verschiedenen Typen auftreten (Fig. 36—39, Taf. **14**, *Fig. 1* und Taf. **15**). Wenngleich das Wachstum des Choleravibrio auf Gelatine als ein wohl charakterisiertes angesehen werden kann, so haben doch die Gelatineplatten ihre früher fast ausschlaggebende Bedeutung für die bakteriologische Choleradiagnose eingebüßt, denn wir wissen jetzt, daß auch choleraähnliche Vibrionen genau das gleiche morphologische Verhalten zeigen können. Das Verhalten der Gelatine-Stichkultur zeigt Fig. 40.

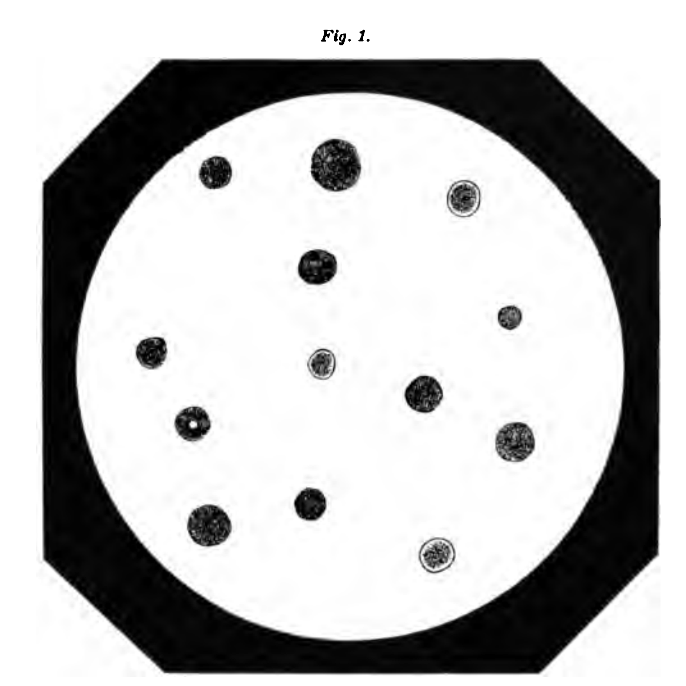
In stark alkalischer Bouillon ist das Wachstum sehr üppig, der Nährboden wird dabei getrübt und es bildet sich nach 24 Stunden ein feines transparentes Häutchen, das bei längerem Wachstum an Dicke zunimmt und bei Berührung des Röhrchens leicht zu Boden sinkt.

Als besonders zusagendes Nährsubstrat ist die 1proz. Peptonlösung zu nennen. In ihr vermehren sich die Vibrionen, wie *Schottelius* und *Heim* sowie *Dunham* festgestellt hatten, außerordentlich schnell und sammeln sich vermöge ihrer Eigenbewegung und infolge ihres Sauerstoffbedürfnisses an der Oberfläche der Flüssigkeit an. Das Peptonwasser ist ein elektiver Nährboden für alle Vibrionenarten, d. h. die Vibrionen vermehren sich in ihm wesentlich schneller als andere Bakterien. Namentlich an der Oberfläche ist eine Reinkultur der Vibrionen selbst dann meist vorhanden, wenn in dem Gemisch nur sehr wenige Vibrionen neben zahlreichen anderen Bakterienarten vorhanden waren. Das Peptonwasser wird daher in erster Linie dann angewendet, wenn es sich darum handelt, aus einem verdächtigen Material spärliche Vibrionen zur Anreicherung zu bringen. Wie *Hetsch* zeigte, wächst der Choleravibrio rascher als die meisten choleraähnlichen Vibrionen. Auch im Peptonwasser vermehrt sich der Choleravibrio, ebenso wie in Bouillon, unter Trübung der Flüssigkeit und unter Häutchenbildung.

Cholerarotreaktion.

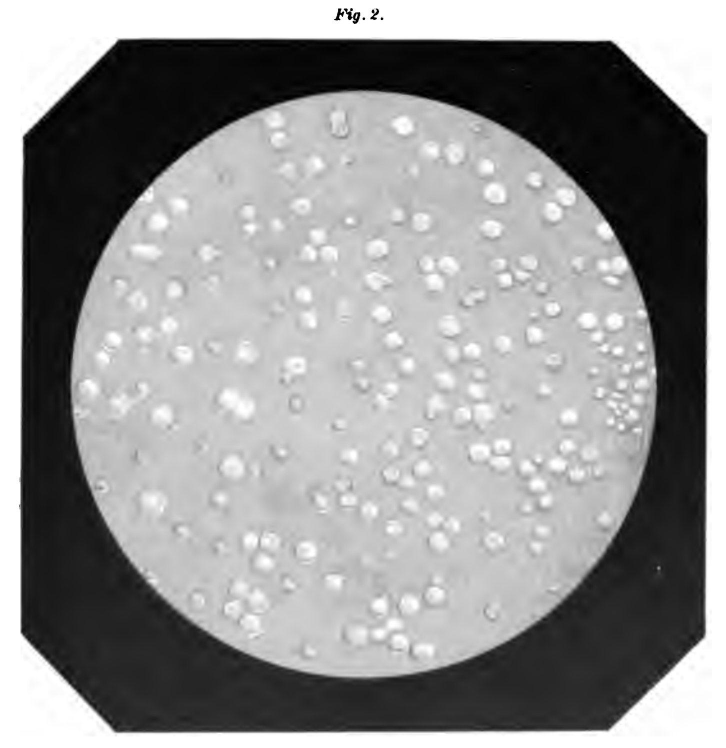
Bei Zusatz von geringen Mengen konzentrierter, chemisch reiner Schwefelsäure oder Salzsäure zu Bouillon- oder Peptonwasserkulturen des Choleravibrio tritt eine burgunderweinrote Färbung der Flüssigkeit ein. Diese unter dem Namen der „Cholerarotreaktion“ bekannte Er-

Fig. 1.



Kolonien des Choleravibrio und des Bact. coli comm. auf Gelatine.

Fig. 2.



Agarplatte mit Cholera- und Coli-Kolonien.

scheinung kommt nach *Brieger, Dunham* und *Salkowski* dadurch zustande, daß Nitrosoindol gebildet wird. Der Choleravibrio bildet nämlich Indol und reduziert außerdem die in den Nährmedien enthaltenen Nitrate zu Nitriten. Bei Zusatz der Säure verbindet sich das Natrium der Nitrite mit der Schwefel- oder Salzsäure, während salpetrige Säure frei wird, und diese bildet mit dem Indol das rote Nitrosoindol. Die Choleraротreaktion spielte früher eine bedeutende Rolle in der Diagnostik. Seitdem wir aber choleraähnliche Vibrionen kennen gelernt haben, die ebenfalls diese Reaktion geben, kommt ihr nur insofern eine Bedeutung zu, als der negative Ausfall beweist, daß eine verdächtige Kultur keine Cholerakultur ist. Es muß allerdings daneben immer gezeigt werden, daß in einer mit den gleichen Präparaten hergestellten Nährflüssigkeit eine einwandfreie Test-Cholerakultur die Reaktion gibt.

Fig. 40.



Cholera-Stichkultur in Gelatine.

Resistenz.

Gegen hohe Temperaturen sind die Choleravibrionen wenig widerstandsfähig. Einstündige Erwärmung auf 56° tötet sie sicher ab, ebenso 5 Minuten dauernde Erwärmung auf 80°. Siedehitze zerstört sie augenblicklich. Niedere Temperaturen dagegen werden besser vertragen. In Eis halten sich die Cholerabakterien tagelang lebend und infektionsfähig, durch Sonnenlicht und Austrocknung werden sie sehr schnell, etwa im Verlauf einer Stunde, vernichtet. Auch gegenüber Chemikalien ist ihre Resistenz nur sehr gering. Von den gebräuchlichsten Desinfektionsmitteln tötet z. B. Sublimat selbst in Verdünnungen von 1 : 2—3000000 Cholerakeime in 5 bis 10 Minuten ab, 1proz. Phenol in 5 Minuten, Salzsäure und Schwefelsäure vernichten sie bei 10000facher Verdünnung in wenigen Sekunden.

In destilliertem Wasser hält sich der Choleravibrio höchstens 24 Stunden lang lebensfähig, in Leitungswasser mehrere Tage, in dem an Nährstoffen reichen Wasser der Flüsse und Seen dagegen bis zu mehreren Wochen, unter besonders günstigen Umständen vielleicht sogar monatelang. Durch Fäulnis und Zersetzung werden die Cholerabakterien rasch ihrer Vernichtung entgegengeführt. Sie werden von Fäulnisbakterien sehr schnell überwuchert und sterben in faulenden Faezes und in Kanaljauche meist schon nach 24 Stunden ab. Allerdings können sich, wenn Reaktion, Temperatur und Sauerstoffzufuhr besonders günstig sind, Cholerabakterien bis zu mehreren Wochen an der Oberfläche von Dejekten, in der Wäsche von Cholerakranken und auf infiziertem Boden lebensfähig erhalten, aber im allgemeinen gehen sie außerhalb des menschlichen Körpers innerhalb weniger Tage zugrunde.

Auf Nahrungs- und Genußmitteln schwankt die Resistenz der Choleravibrionen je nach der Reaktion, der Temperatur und der Feuchtigkeit. Im allgemeinen wird eine Übertragung durch derartige Vehikel nur selten in Betracht kommen.

Toxinbildung.

Lösliche Toxine sezerniert der Choleravibrio nicht. Vielmehr sind die Giftstoffe eng mit der Bakterienzelle verbunden und in dieser selbst enthalten („Endotoxine"). Erst beim Zerfall des Zelleibes wird das Gift frei. Die Richtigkeit dieser Behauptung wird dadurch bewiesen, daß die Filtrate junger Cholerabouillonkulturen, die keine Bakterienleiber enthalten, auch in großen Dosen im Tierexperiment ungiftig sind. Wenn die Filtrate älterer Kulturen, die wochen- oder sogar monatelang gewachsen sind, ausgesprochene Giftwirkungen entfalten, so liegt dies daran, daß in derartigen Kulturen bereits zahllose Bakterien zugrunde gegangen und ausgelaugt sind. Die Angaben verschiedener Autoren — in neuerer Zeit sind hauptsächlich *Kraus* und *Dörr* zu nennen —, daß ihnen die Darstellung löslicher Choleratoxine, die analog dem Diphtherietoxin von den Vibrionen sezerniert würden, geglückt ist, konnten bisher nicht bestätigt werden. Es fehlt ferner noch der Nachweis, daß die von ihnen in Filtraten junger Bouillonkulturen angeblich nachgewiesenen Giftstoffe, die bei Kaninchen nach intravenöser Einspritzung sehr akut verlaufende Vergiftungssymptome hervorrufen, mit denjenigen Giften identisch sind, die beim Choleraanfall des Menschen die Vergiftung bedingen.

Tierpathogenität.

Daß Tiere unter natürlichen Verhältnissen spontan an Cholera erkranken können, ist bisher nicht erwiesen. Es gelingt ohne besondere Maßnahmen selbst mit den größten Gaben hochvirulenten Materials nicht, durch Verfütterung bei Tieren eine Darmcholera hervorzurufen. Nur bei jungen Kaninchen und Meerschweinchen kann man ein der menschlichen Cholera ähnliches Krankheitsbild erzeugen, wenn man den Tieren entweder direkt das infektiöse Material in den Dünndarm injiziert oder aber nach dem Vorgang *R. Kochs* nach Abstumpfung der Salzsäure des Magens durch Sodalösung und nach Ruhigstellung der Darmperistaltik durch intraperitoneale Injektion von Opiumtinktur mit der Schlundsonde einführt. Die Tiere gehen dann nach etwa 24 bis 36 Stunden unter Kollapserscheinungen zugrunde und zeigen bei der Sektion folgendes Bild: der Dünndarm ist stark gerötet und enthält reichliche, mit Epithelfetzen untermischte farblose Flüssigkeit. Auch der sonst feste Kotballen enthaltende Dickdarm ist mit dünnflüssigen Massen gefüllt. Das mikroskopische Präparat zeigt Kommabazillen fast in Reinkultur. Fertigt man Schnitte durch die Darmwand an, so sieht man, daß das Epithel abgestoßen ist und daß die Vibrionen tief in die *Lieberkühn*schen Drüsen und bis in die Submukosa vorgedrungen sind.

Analoge Zustände lassen sich erzielen, wenn man jungen Kaninchen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene injiziert. Auch hier gehen die Tiere unter einem Krankheitsbilde zugrunde, das dem Stadium algidum der menschlichen Cholera sehr ähnlich ist, und bieten den oben beschriebenen Darmbefund. Ferner gelingt es, wenn auch nicht regelmäßig, durch Verfütterung bei ganz jungen Kaninchen Darmcholera zu erzeugen, wenn man ihnen entweder mit Cholerakultur infiziertes, vorher alkalisch gemachtes Wasser zu saufen gibt oder aber, wenn man etwas Kultur an den Brustwarzen des Muttertieres verreibt und die Jungen dann saugen läßt. Abgesehen von diesen Experimenten, die einigen Autoren auch bei der Zieselmaus, bei jungen Katzen und jungen Hunden geglückt sein sollen, sind alle Versuche, Darmcholera bei Tieren zu erzeugen, vergeblich gewesen.

Wenn man Choleravibrionen Meerschweinchen in das Unterhautzellgewebe oder in die Blutbahn einspritzt, dann gehen sie dort schnell zugrunde. Bei intraperitonealer Injektion dagegen vermehren sie sich, sobald nur die genügende Virulenz vorhanden ist, und führen nach einem jähen Temperatursturz, der sich einige Stunden nach der Infektion einstellt, zum Tode der Tiere. Wenn die Dosis letalis bedeutend überschritten ist, kann man bei der Sektion die Choleravibrionen außer im Peritonealexsudat auch im Blut finden, seltener und dann in sehr geringen Mengen auch im Darminhalt. Die inneren Organe der verendeten Tiere bieten keinerlei charakteristische Befunde.

Für Tauben ist der Choleravibrio nicht pathogen. Es ist dies deshalb wichtig, weil eine bestimmte Gruppe choleraähnlicher Vibrionen, deren bekanntester Repräsentant der Vibrio Metschnikoff ist, Tauben bei Impfung in den Brustmuskel unter Vibrionenseptikämie zu töten vermag. Die Taubenpathogenität einer verdächtigen Kultur beweist daher mit Sicherheit, daß diese keine Cholerakultur ist.

Virulenz.

Nach *Pfeiffers* Untersuchungen läßt sich die Virulenz einer Cholerakultur leicht bestimmen, wenn einer Serie von Meerschweinchen gleichen Gewichtes (ca. 200 *g*) verschiedene Kulturmengen ($^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^1/_5$, $^1/_3$ Öse) intraperitoneal einverleibt werden. Sobald die dosis letalis erreicht ist, geht das entsprechende Tier unter den beschriebenen Erscheinungen zugrunde, während geringere Dosen vertragen werden. Kulturen, die frisch aus Choleradejekten oder aus der Choleraleiche gezüchtet sind, weisen durchschnittlich Virulenzgrade von $^1/_{10}$ Öse (= 0·2 *mg* Agarkulturmasse) auf. Doch gibt es andrerseits unter frisch gewonnenen Kulturen auch schwachvirulente Cholarastämme, die erst bei Einverleibung von $^1/_3$—$^1/_2$ Öse Meerschweinchen töten. Bei langdauernder Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden verringert sich die Virulenz von Cholerakulturen leicht. Man kann sie dann durch eingeschobene Tierpassagen meist wieder steigern. Zur Erhaltuug der Virulenz empfiehlt es sich, frische 24stündige Kulturen, die auf gut zusagendem Agar gewachsen sind, in zugeschmolzenen Röhrchen auf Eis aufzubewahren. Zur Steigerung der Virulenz ist die Züchtung der Vibrionen während mehrerer Wochen in Choleraimmunserum (im Verhältnis 1 : 50 mit stark alkalischer Bouillon verdünnt) empfohlen worden. Die Tierpassagen leisten aber mindestens das gleiche.

Cholerainfektion beim Menschen.

Die Pathogenität und die ätiologische Bedeutung des Choleravibrio für den Menschen ist durch teils freiwillige, teils unfreiwillige Infektionen erwiesen worden, die mit Reinkulturen zu Zeiten, in denen sonst in den betreffenden Ländern keine Cholera herrschte, verschiedentlich erfolgt sind. Bekannt sind die Selbstversuche von *v. Pettenkofer* und *Emmerich,* durch die dargetan werden sollte, daß die Kommabazillen für sich allein das Symptomenbild der Cholera nicht erzeugen könnten. Die beiden Forscher tranken nach Alkalisierung ihres Magensaftes Wasser, dem geringe Mengen frischer Cholerakultur beigemengt waren. Der greise *Pettenkofer* erkrankte zwar nur mit heftigen Durchfällen, *Emmerich* dagegen machte einen sehr schweren Choleraanfall durch, der ihm fast das Leben gekostet hätte. Auch schwere und sogar tödlich verlaufende Laboratoriumsinfektionen sind bei Ärzten, die mit Cholerareinkulturen arbeiteten, mehrfach vorgekommen.

Fragen wir uns nun nach dem Zustandekommen der Infektion, so muß zunächst festgestellt werden, daß nur vom Munde aus der

Choleraerreger in den Magendarmkanal, speziell den Dünndarm gelangen kann, daß von anderen Stellen und Geweben des Körpers aus eine Aufnahme des Virus nicht erfolgt. Wenn Choleravibrionen mit Speisen oder Getränken aufgenommen werden, dann werden sie zum größten Teil wohl von der Magensäure zerstört, denn sie sind, wie wir früher sahen, gegen Säuren sehr empfindlich. Häufig entgehen einzelne von ihnen jedoch der Säurewirkung, sei es, daß sie im Innern von Nahrungsbestandteilen den Magen passieren oder aber mit kalten Getränken, die den leeren Magen, wie experimentell bewiesen wurde, sehr schnell durchwandern. Im Dünndarm finden die Choleraerreger sehr günstige Entwicklungsbedingungen vor, da der Dünndarmschleim alkalisch reagiert und die Peptone des Dünndarminhaltes ihnen außerdem ein ausgezeichnetes Nährmaterial bieten. Es kommt also im Dünndarminhalt zu einer enormen Vermehrung der Vibrionen und es können sich infolgedessen auch Durchfälle („prämonitorische Diarrhöen" *Griesingers*) einstellen.

Klinisches Bild.

Das eigentliche Krankheitsbild der Cholera entsteht jedoch erst, wenn die Vibrionen aus dem Darminhalt in das Epithel des Dünndarms vordringen. Die Epithelinfektion kommt nicht stets zustande. Manche Menschen erkranken, vielleicht infolge besonderer Resistenz des Epithels, überhaupt nicht an Cholera, obwohl sie die Vibrionen in ihrem Darminhalt beherbergen. Andrerseits kann die Resistenz des Epithels durch Diätfehler, Exzesse oder andere allgemein schädliche Momente herabgesetzt werden. Sobald die Epitheldecke nicht mehr intakt ist, dringen die Vibrionen vor, vermehren sich in ihr und zerstören sie durch ihre Gifte. Das Epithel wird dann bald in Fetzen nekrotisch abgestoßen. Jetzt werden die Giftstoffe, die Endotoxine der in der Schleimhaut selbst wuchernden und auch im Darminhalt fast in Reinkultur vorhandenen Choleravibrionen, deren unzählige im Kampfe mit den Abwehrkräften des Organismus ständig zugrunde gehen, vom Lymphstrom resorbiert. Das schwere Krankheitsbild der asiatischen Cholera, das häufig ganz plötlich einsetzt, ist also, wie *R. Koch* zuerst erkannte, ein Vergiftungsbild und wird bedingt durch die aus den zerfallenden Bakterienleibern frei werdenden und den Blutstrom überschwemmenden Cholera-Endotoxine. Wir haben dann das „Stadium algidum" der Cholera vor uns, in dem sich als weitere Zeichen der schweren Vergiftung schnell zunehmende Herzschwäche mit Zyanose, Koma, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Kaltwerden der Extremitäten usw. einstellen und der Körper infolge seines enormen Wasserverlustes, der durch die häufigen wässerigen Entleerungen bedingt ist, schnell verfällt.

Das Gesicht des Kranken erhält durch die hochgradige Zyanose und das Zurücksinken der Augen in die Orbitalhöhlen ein charakteristisches Aussehen (Taf. **16**, *Fig. 1*). Die hochgradige Verarmung des Körpers an Wasser tritt namentlich an der äußeren Haut deutlich in Erscheinung. Diese wird faltig und ähnelt in ihrem Aussehen der Haut der sogenannten „Wäscherhand", welche Leute aufweisen, die andauernd ihre Hände in Seifenlösungen halten müssen. Bei der Haut des Cholerakranken kommt zu dieser Faltung die starke Zyanose (Taf. **16**, *Fig. 2*).

Es lassen sich 3 Formen der Choleraerkrankung unterscheiden. Die leichtesten Formen können klinisch durch nichts von leichten diarrhoischen Darmerkrankungen anderer Ätiologie getrennt werden. Es bestehen breiige oder dünnflüssige, gefärbte Stuhlentleerungen, ohne

Fig. 1.



Angesicht eines Cholerakranken. Nach *Froriep*.

Fig. 2.



Faltenbildung der Haut bei Cholera. Nach *Froriep*.

Fig. 3.



Choleraniere.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

daß es, von kolikartigen Leibschmerzen abgesehen, zu irgend welchen Störungen zu kommen braucht. Diese leichtesten Choleraerkrankungen gehen häufig rasch vorüber, sind aber oft nur das Anfangsstadium der mittelschweren oder tödlichen Fälle. Als mittelschwer kann man diejenigen Formen bezeichnen, wo die häufig entleerten Dejektionen wässerig und farblos werden und mit Schleimflocken und Epithelfetzen gemischt sind. Wadenkrämpfe, Erbrechen, Aphonie, Schwächezustände fehlen bei den mittelschweren Fällen selten. Als schwere Erkrankungen sind endlich diejenigen zu bezeichnen, wo sich zu den genannten Erscheinungen große Herzschwäche, Zyanose, Kaltwerden der Extremitäten, verfallenes Aussehen gesellt. Diese Symptome sind meist die Vorboten des Todes. Mitunter setzt die Vergiftung so plötzlich ein und verläuft so akut tödlich, daß es zu Erscheinungen von seiten des Darmes gar nicht kommt (Cholera sicca). Während bei der Mehrzahl der Patienten nach dem Überstehen des eigentlichen Anfalles rasche und völlige Genesung erfolgt, schließt sich manchmal an die Choleraattacke ein mit Fieber, Delirium, Somnolenz einhergehender Krankheitszustand. Man kann bei der Beobachtung eines solchen Kranken zweifelhaft sein, ob es sich nicht um einen Typhus handelt, so große Ähnlichkeit haben die klinischen Symptome. Man spricht deshalb von „Choleratyphoid". Bedingt wird dieses Krankheitsbild durch eine Sekundärinfektion der Darmschleimhaut mit Darmbakterien.

Disposition.

Nicht jeder Mensch ist in gleichem Maße für die Krankheit disponiert. Personen, die entweder durch andere Krankheiten geschwächt oder sonst weniger widerstandsfähig sind, erkranken bekanntlich besonders leicht an Cholera. Der Hauptgrund für die verschiedene Empfänglichkeit dürfte wohl in einer größeren oder geringeren Resistenz des Darmepithels zu suchen sein oder in dem Fehlen bzw. Vorhandensein von Gelegenheitsursachen, die auf die Funktion des Epithels störend einwirken.

Obduktionsbefund.

Die Darmveränderungen, die man bei der Obduktion Cholerakranker findet, hängen im wesentlichen von der Dauer des Krankheitsverlaufes ab: sie sind um so intensiver ausgeprägt, je länger der krankhafte Prozeß bestand. Bei Fällen, die sehr bald tödlich endeten, findet man den Dünndarm schwappend gefüllt mit einer meist farblosen, Schleimflocken und Epithelfetzen enthaltenden Flüssigkeit (Taf. **17**, *Fig. 1*), die ebenso wie die charakteristischen Dejekte Cholerakranker mit Reiswasser vergleichbar ist. Mitunter ist der Darminhalt mehr eingedickt, einer Mehlsuppe ähnlich, oder aber durch Blutbeimengungen rötlich gefärbt. Die Serosa des Darmes zeigt eine pfirsichrote Farbe, ihre Gefäße sind stark injiziert (Taf. **18**, *Fig. 1*); ebenso erscheint die leicht geschwollene und trübe Schleimhaut. Das der Oberfläche der Darmschlingen anhaftende Peritonealsekret ist stark fadenziehend. Mikroskopisch untersucht, enthält der Darminhalt Kommabazillen fast in Reinkultur.

Wo die Erkrankung längere Zeit bestanden hatte, sind die Veränderungen der Darmschleimhaut ausgeprägter. Die Epithellagen sind abgestoßen, die stellenweise frei zutage liegende Submukosa erscheint entzündet, an den *Peyer*schen Plaques und den Solitärfollikeln sind vielfach stärkere Gefäßinjektionen und Blutungen sichtbar (Taf. **17**, *Fig. 2*). Schnitte durch die Schleimhaut lassen erkennen, daß die Choleraerreger sich längs der Drüsenschläuche bis weit in die Mukosa oder sogar bis in die Submukosa vorgeschoben haben (Taf. **13**, *Fig. 2*). Das Epithel ist

auf weite Strecken von der Basalmembran abgelöst und nekrotisiert. Neben den Vibrionen findet man bei diesen Fällen auch andere Bakterien, Colibakterien, Kokken u. a., die sekundär eingedrungen sind und sich an dem weiteren Zerstörungswerk beteiligen. Bei denjenigen Fällen, die zu Lebzeiten des Kranken das Bild des sogenannten „Choleratyphoids" zeigten, sind die Darmveränderungen mehr diphtherisch-nekrotischer Art (Taf. **18**, *Fig. 2*). Sie sind an der Ileocöcalklappe am intensivsten ausgeprägt. Der Darm erscheint häufig schwärzlich verfärbt und ist von Blutungen durchsetzt. Vibrionen lassen sich in diesen Fällen in Schnitten meist nicht mehr nachweisen, in dem Darminhalt jedoch sind sie durch das Anreicherungsverfahren noch aufzufinden.

An den übrigen Körperorganen sind charakteristische Veränderungen bei der unkomplizierten Cholera nicht zu finden. Nur bei schwereren und länger dauernden Fällen findet man durch Giftwirkung entstandene parenchymatöse Veränderungen in Nieren und Leber. An der Niere kann es zu fettiger Degeneration der Rindenschicht kommen, während die Markkegel hyperämisch sind (Taf. **16**, *Fig. 3*).

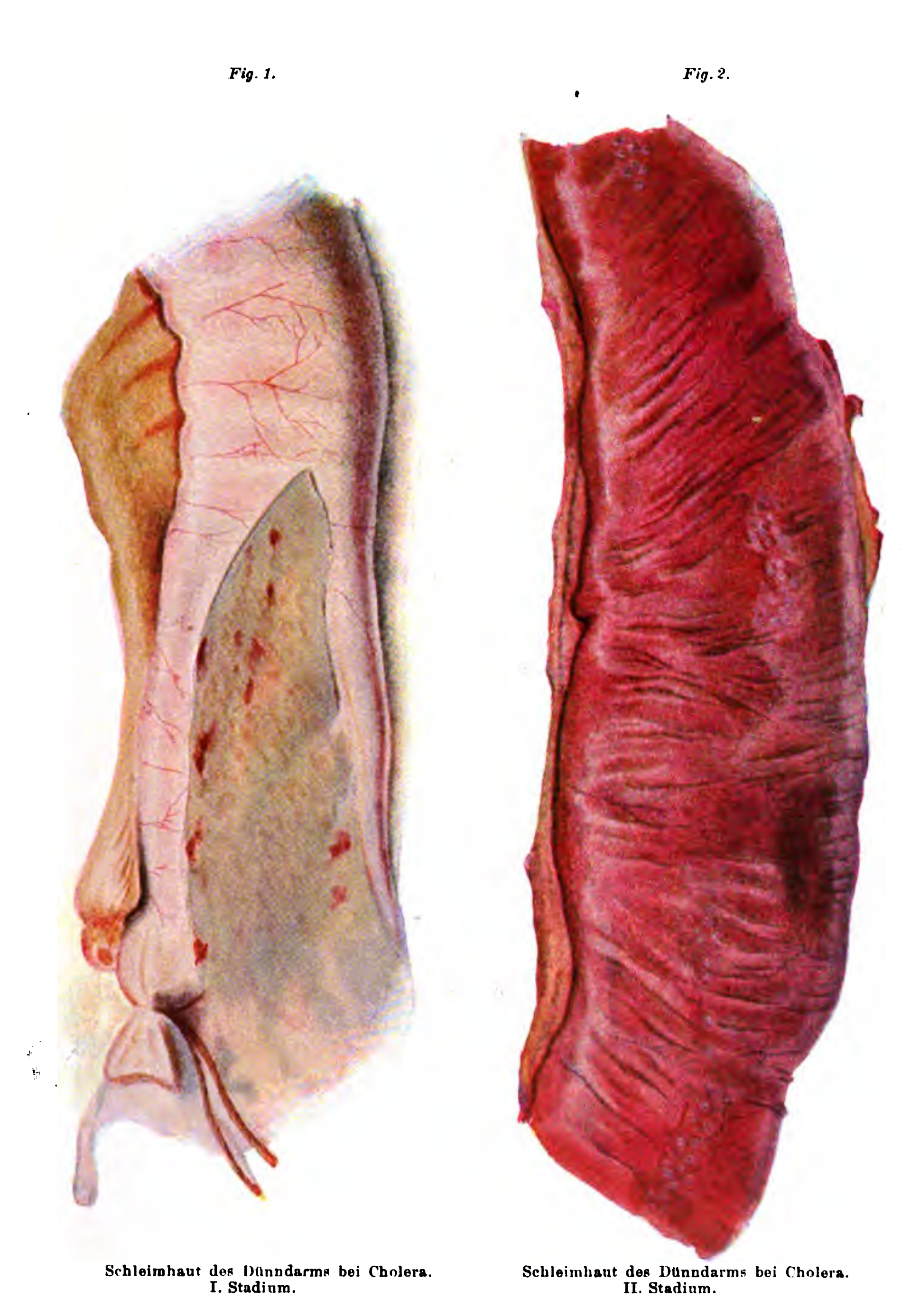
Diagnose. Die Diagnose der asiatischen Cholera kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung gestellt werden.*) Als Untersuchungsmaterial kommen die Dejekte der Cholerakranken oder -verdächtigen und der Darminhalt der Choleraleichen in Betracht. Zunächst werden aus diesem Material, womöglich aus einer Schleimflocke, Deckglasausstrichpräparate angefertigt und mit verdünnter Karbolfuchsinlösung (1 : 10) gefärbt. Wenn typische Vibrionen fast in Reinkultur vorhanden sind (Taf. **13**, *Fig. 1 u. 3*), so wird man unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes oft schon aus dem Befunde des gefärbten Präparates mit größter Wahrscheinlichkeit schließen können, daß es sich um Cholera handelt.

Eine sichere Diagnose kann jedoch erst auf Grund der kulturellen Untersuchungen abgegeben werden. Den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen bildet das in jedem Falle heranzuziehende Peptonverfahren, das von *R. Koch* und *Dunbar* gelegentlich der Hamburger Epidemie im Jahre 1892 zuerst mit Erfolg in großem Umfange benutzt wurde. Es wird je 1 Öse der zu untersuchenden Faezes in 4—6 Peptonwasser-Röhrchen verbracht und diese in den 36°-Brutschrank gestellt. Schon nach 6 Stunden haben sich die in dem Ausgangsmaterial vorhandenen Vibrionen an der Oberfläche derart vermehrt, daß sie durch das gefärbte Deckglaspräparat fast in Reinkultur nachweisbar sind. Von der oberflächlichsten Flüssigkeitsschicht desjenigen Röhrchens, das dem mikroskopischen Präparat nach die meisten Vibrionen enthält, werden nun unter möglichster Vermeidung jedes Schüttelns kleinste Mengen in der unten zu beschreibenden Weise zu Gelatine- und Agarplatten verarbeitet. Für Fälle, in denen man nur wenige Vibrionen in den zu untersuchenden Faezes erwartet, empfiehlt es sich, anstatt der Peptonwasserröhrchen *Erlenmeyer*sche Kölbchen mit 100 *ccm* Peptonwasser zu wählen und mit größeren Mengen Faezes (etwa 1 *ccm*) zu beschicken; die Aussichten des Anreicherungsverfahrens

---

*) Für die Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose ist die durch Min.-Erl. vom 6. November 1902 bekanntgegegene, von *Koch*, *Kirchner* und *Kolle* bearbeitete „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle" maßgebend, die auch Anweisungen zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte enthält.

Fig. 1. Fig. 2.



Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera.
I. Stadium.

Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera.
II. Stadium.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Fig. 1.

Choleradarm mit injizierten Gefäßen und pfirsichroter Färbung.

Fig. 2.



Schleimhaut des Dünndarms bei Cholera. III. Stadium.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

sind in diesem Falle günstiger als bei der Verwendung von Röhrchen. Ist die nach 6 Stunden vorgenommene Untersuchung der Peptonwasservorkultur negativ ausgefallen, so müssen nach weiteren 6, eventuell auch noch nach 24 Stunden neue Plattenserien von der Peptonvorkultur angelegt werden. — Ferner beschickt man mit einer Öse des verdächtigen Materials ein Gelatineröhrchen, aus dem man dann in üblicher Weise noch je zwei weitere Verdünnungen in neuen Gelatineröhrchen anlegt. Der gleichmäßig verteilte Inhalt der Röhrchen wird zu Platten ausgegossen und diese bei 22° C gehalten; man wird dann auf den Platten nach 18—24 Stunden die oben beschriebenen, stark lichtbrechenden Vibrionenkolonien in großer Menge finden, wenn es sich um Cholera handelt.

Auf Grund der neueren Erfahrungen kann man sagen, daß die Gelatineplatten ihre frühere beherrschende Rolle in der Choleradiagnostik verloren haben. An ihre Stelle sind die Agarplatten getreten, die eine Bebrütung bei 37° C und demgemäß ein rascheres Wachstum der Vibrionen, als es in Gelatine möglich ist, gestatten. Man verwendet stark alkalischen Agar, der in Petrischalen zu Platten ausgegossen und dessen Oberfläche nach dem Erstarren dadurch getrocknet wird, daß die Platten offen für etwa 5 Minuten in einen 60°-Schrank gestellt wurden. Ein Tröpfchen des verdächtigen Materials wird auf der Oberfläche der ersten Platte entweder mit einem rechtwinkelig abgebogenen Platin- oder Glasstab oder mit einem Platinpinsel durch längeres Verreiben gleichmäßig verteilt. Ohne daß das Verteilungsinstrument inzwischen ausgeglüht wird, wird mit dem an ihm haftenden Material die Oberfläche einer zweiten und ebenso nachher noch einer dritten Agarplatte beschickt. Man erhält auf diese Weise nach 18stündiger Bebrütung bei 36° C auf einer dieser Platten sicherlich isolierte Kolonien, die mittelst der Immunitätsreaktionen zu identifizieren sind.

Noch geeigneter als gewöhnlicher, stark alkalisierter Agar ist für Choleraunteresuchungen der von *Dieudonné* angegebene Blutalkaliagar. Er wird derart hergestellt, daß man defibriniertes Rinderblut und Normalkalilauge zu gleichen Teilen mischt und von dieser Mischung, die man $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden im Dampftopf kochen läßt, 30 Teile in kochend heißem Zustande zu 70 Teilen lackmusneutralen, 3proz., ebenfalls heißen Agars zufügt. Nach guter Durchmischung gießt man den Nährboden sogleich zu Platten aus, trocknet diese durch offenes Aufstellen im 60°-Schrank $^1/_2$ Stunde lang und benutzt sie erst nach 24 Stunden. In dieser Zeit hat das sich aus der Blutlösung entwickelnde Ammoniak, das dem Wachstum der Vibrionen schädlich ist, sich genügend verflüchtigt. Der Blutalkaliagar hat sich bei zahlreichen Nachprüfungen als ein elektiver Nährboden für Vibrionen erwiesen, durch den die Entwicklung der meisten Faezesbakterien, namentlich des Bacterium coli, in weitgehendster Weise gehemmt wird. Es ist jedoch zu bemerken, daß das morphologische Aussehen der auf dem *Dieudonné*schen Nährboden gewachsenen Vibrionen häufig, namentlich bei älteren Stämmen, von dem regulären Verhalten abweicht. Es zeigen sich hier zahlreiche Degenerationsformen, während die charakteristische Kommaform vermißt wird. Bei frisch aus dem Kranken gezüchteten Stämmen ist nach *Bürgers* Erfahrungen das Auftreten von Degenerationsformen nicht so häufig.

Nun gilt es, die Gelatineplatten und die isolierten Vibrionenkolonien, die man entweder auf den direkt mit dem Untersuchungsmaterial beschickten oder aber auf den mit der Anreicherungsflüssigkeit geimpften Agar- oder Blutalkaliagarplatten erzielt hat, genauer zu untersuchen. Über die Form der Bakterien wird uns ein mikroskopisches Präparat, über ihre Beweglichkeit die Untersuchung im hängenden Tropfen (als Verdünnungsflüssigkeit Peptonwasser oder stark alkalische Bouillon!) aufklären. Aber weder diese Prüfungen, noch die Besichtigung der Gelatineplatten oder der Agarplatten, noch die Anstellung der Cholerarotreaktion in den Peptonwasserröhrchen kann uns mit Sicherheit darüber Aufschluß geben, ob wir wirklich Choleravibrionen vor uns haben, denn es gibt choleraähnliche Vibrionen, die sich bei allen diesen Untersuchungen genau ebenso verhalten wie der *Koch*sche Bazillus. Es müssen also andere, sicherere Differenzierungsmittel herangezogen werden und diese besitzen wir in den spezifischen Immunitätsreaktionen.

Den Ausgangspunkt der weiteren Untersuchungen bilden die isolierten Kolonien der Agar- oder Blutalkaliagarplatten, unter denen der Geübte die Vibrionenkolonien leicht herausfinden wird. Wenn man von einer isolierten Kolonie auf die Oberfläche schräg erstarrter Agarröhrchen geringe Mengen Kulturmaterial überträgt und mit dem Kondenswasser ausbreitet, so erzielt man — sauberes Arbeiten vorausgesetzt — sichere Reinkulturen und hat am anderen Tage Material genug, um dieses mittelst der Agglutinine und der Bakteriolysine eines spezifischen Choleraserums zu prüfen.

Die Auswahl der von den Platten abzustechenden Einzelkolonien wird durch die „orientierende Agglutinationsprobe" erleichtert. Die Methodik dieser Probe sowie der quantitativen Agglutinationsreaktion ist bereits im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik" ausführlich besprochen worden. Es muß hier nur auf die Deutung der Befunde etwas näher eingegangen und betont werden, daß die Agglutinabilität der frisch gezüchteten Vibrionen durch das Wachstum auf dem *Dieudonné*schen Nährboden in keiner Weise geschädigt wird.

Wenn eine verdächtige Kultur von einem hochwertigen Choleraimmunserum, das mindestens einen Titer von 1 : 5000 hat, annähernd bis zur Titergrenze agglutiniert wird, so ist sie, wenn anders die unerläßlichen Kontrollproben eindeutig ausgefallen sind, mit absoluter Sicherheit als eine Cholerakultur anzusehen. Umfangreiche Untersuchungen haben bewiesen, daß es keinen choleraähnlichen Vibrio gibt, der auch nur annähernd gleich stark durch spezifische Cholerasera beeinflußt würde. Das Choleraserum wirkt auf die choleraähnlichen Vibrionen kaum stärker ein als normales Serum derselben Tierart. Gruppenagglutinationen, wie sie beim Typhusbazillus und den ihm nahestehenden Bakterien beispielsweise vorkommen, gibt es in der Vibrionengruppe nicht, vielmehr prägt sich hier die strengste Spezifizität der Agglutinine aus.

Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Cholerastämme sind bei der Verwendung hochwertiger Sera gering, sodaß auch hierdurch irgend welche Schwierigkeiten nicht entstehen können. In der nebenstehenden Tabelle (Fig. 41) ist ein Protokoll wiedergegeben, das die Wirksamkeit eines spezifischen Choleraserums gegenüber 28 ver-

schiedenen Vibrionenkulturen demonstriert. Die schraffierten Felder zeigen an, bis zu welchen Verdünnungen hin die Agglutinationsreaktion positiv

Fig. 41.

Nr.	Bezeichnung der Kultur	Verdünnungen des normalen Serums			Verdünnungen des Choleraserums											Pfeiffer-scher Versuch	Diagnose
		1/10	1/20	1/50	1/10	1/20	1/50	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10000	1/20000	1/30000		
1	Cholera Pfeiffer	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	positiv	Cholera
2	„ Hankin	▨	▨	o	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	„	„
3	Kultur Metschnikoff	▨	▨	o	▨	▨	o									negativ	keine Cholera
4	„ Nordhafen	o			o											„	„ „
5	„ Ägypten I	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		positiv	Cholera
6	„ „ II	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o	„	„
7	„ „ III	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o	„	„
8	„ „ IV	o			▨	o										negativ	keine Cholera
9	„ „ V	o			o											„	„ „
10	„ „ VI	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		positiv	Cholera
11	„ „ VII	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		„	„
12	„ „ VIII	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			„	„
13	„ „ IX	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		„	„
14	„ „ X	▨	▨	o	▨	▨	o									negativ	keine Cholera
15	„ „ XI	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		positiv	Cholera
16	„ „ XII	▨	▨	o	▨	o										negativ	keine Cholera
17	„ „ XIII	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			positiv	Cholera
18	„ „ XIV	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		„	„
19	„ „ XV	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			„	„
20	„ „ XVI	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			„	„
21	„ „ XVII	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o		„	„
22	„ „ XVIII	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			„	„
23	„ „ XIX	▨	o		▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	o			„	„
24	„ „ XX	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	„	„
25	„ „ XXI	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	„	„
26	„ Maaßen	▨	o		▨	▨	o									negativ	keine Cholera
27	„ El Tor I	o			▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	positiv	Cholera
28	„ „ „ II	o			▨	▨	o									negativ	keine Cholera

ausfiel. Man sieht, daß auf Grund einer derartigen Untersuchung die Entscheidung der Frage, ob wir es mit einer echten Cholerakultur zu tun haben oder nicht, sehr leicht ist.

näher, als auch bezüglich der Giftbildung eine biologische Abweichung von dem Typus der frisch aus typischen Cholerafällen isolierten Choleraerreger bei den El Tor-Stämmen vorlag. Wir können demnach die El Tor-Vibrionen als avirulent und bezüglich der Giftwirkung atypisch gewordene Choleravibrionen bezeichnen.

Wir haben jedenfalls keine Veranlassung, auf Grund der eben erwähnten Vibrionenbefunde den sicheren Boden der Choleradiagnose mittelst spezifischer Sera zu verlassen oder den Ergebnissen der Immunitätsprüfungen skeptisch gegenüber zu stehen. Diese haben sich nicht nur in Deutschland während zweier Epidemien, sondern in allen Teilen der Welt durchaus bewährt und unlösbare Schwierigkeiten sind nie zutage getreten.

Vibrionen, die mittelst des Peptonwasserverfahrens isoliert wurden, bedürfen also einer ganz sicheren Differenzierung. Deshalb sind die durch unmittelbare Verarbeitung der verdächtigen Faezes auf dem *Dieudonné*schen Blutalkaliagar gewonnenen Kulturen von besonderer Wichtigkeit. Wenn bei der Stuhluntersuchung aus verdächtigen Krankheitsfällen in den „Originalplatten" Vibrionenkolonien in größerer Menge gefunden werden, ist die Diagnose „Cholera" so gut wie sichergestellt, denn es gibt keine menschliche Krankheit, bei der Vibrionen in größerer Menge im Darminhalt vorkommen, wie eben nur die Cholera.

Die Beurteilung des Befundes bei der bakteriologischen Choleradiagnose hängt von der Wichtigkeit des Falles ab. Wo es sich um erste Fälle in einem Lande oder in einer bisher von der Cholera verschonten Stadt handelt, müssen sämtliche Untersuchungsmethoden herangezogen werden, damit das Urteil ein möglichst sicheres wird. Wenn hingegen zu Zeiten einer bereits ausgedehnten Epidemie Untersuchungen verdächtiger Faezes angestellt werden, so wird man sich mit der Prüfung der Morphologie, Beweglichkeit und der wichtigsten kulturellen Eigenschaften der gefundenen Vibrionen begnügen und vor allem die Kolonien auf den Agarplatten der orientierenden Agglutinationsprobe unterwerfen.

Nachweis von Choleravibrionen in Wasser.

Die Untersuchung von Wasser auf Choleravibrionen wird derart ausgeführt, daß größere Mengen von ihm, mindestens 1 *l*, in eine 1proz. Peptonwasserlösung verwandelt werden. Man versetzt dazu 1 *l* mit 100 *ccm* einer 10proz. Pepton-Stammlösung, füllt es nach kräftigem Umschütteln in sterile *Erlenmeyer*sche Kölbchen zu je etwa 100 *ccm* ab und untersucht dann nach 24stündiger Bebrütung bei 36° C die Oberflächenschichten dieser Anreicherungsflüssigkeit zunächst durch Anfertigung von gefärbten Ausstrichpräparaten. Werden auf diese Weise Vibrionen gefunden, so werden in der oben beschriebenen Art Blutalkaliagar-Plattenausstriche angelegt und die erzielten Kulturen später durch die Serumreaktionen identifiziert.

Epidemiologie.

Für die Epidemiologie der asiatischen Cholera gilt ebenso wie für die meisten Infektionskrankheiten des Menschen als wichtigste Tatsache der Satz, daß die Quelle für die Ausbreitung der Krankheit hauptsächlich der kranke Mensch ist. Die frühere Annahme, daß das Choleravirus unter besonderen Umständen irgendwo autochthon entstehen könnte, ist längst verlassen worden, seitdem man den Choleraerreger kennt und auf Grund der Kenntnis seiner Lebensbedingungen und Eigenschaften

mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden die Wege verfolgen kann, die er geht. Als epidemiologisch besonders wichtig muß die Frage gelten, ob in ähnlicher Weise, wie es z. B. beim Typhus der Fall ist, auch nach dem Ablauf der Krankheit die Erreger seitens der Rekonvaleszenten längere Zeit ausgeschieden werden und ob es in der Umgebung Cholerakranker Leute geben kann, die den Infektionsstoff aufnehmen, ohne nachweisbar zu erkranken, und nun lange Zeit Choleravibrionen in ihrem Darmkanale beherbergen.

Eigentliche Dauerausscheider gibt es, wie die Erfahrungen der letzten Epidemien übereinstimmend ergeben haben, bei der Cholera nicht. Die Choleravibrionen halten sich im Darmkanal der Erkrankten verhältnismäßig kurze Zeit. Nur ausnahmsweise werden Vibrionen bei Rekonvaleszenten bis 40, 50 oder 60 Tagen *(Dönitz, Frosch, Kolle)* nach der Infektion nachgewiesen, meistens verschwinden sie innerhalb 14 Tagen.

Dagegen spielen gesunde Bazillenträger zweifellos eine sehr große Rolle bei der Verbreitung der Cholera. Bei der Epidemie des Jahres 1905 z. B., in der zum erstenmal sämtliche auch nur verdächtigen Personen der Umgebung von Kranken eingehend und wiederholt auf Choleravibrionen untersucht wurden, fanden sich nach *R. Pfeiffer* auf 174 ausgesprochene Erkrankungen 38 Bazillenträger. Die Lebensdauer der Vibrionen im Darm der Bazillenträger übersteigt keinesfalls diejenige bei den Rekonvaleszenten. Die Gefahr, die von Bazillenträgern droht, ist von der Menge der ausgeschiedenen Vibrionen abhängig: sie wird bei Bazillenträgern mit wenn auch nur leichten Diarrhöen wesentlich größer sein, als bei solchen mit festen Stühlen; erstere entleeren erfahrungsgemäß häufig enorme Mengen von Choleravibrionen.

Daß diese cholerainfizierten Menschen, die in keiner Beziehung krankheitsverdächtig erscheinen, den Infektionsstoff weithin verbreiten können, leuchtet ohne weiteres ein. Die Bazillenträger sind auch die Ursache, daß es in vielen Fällen sehr schwierig ist, den Faden von einem Cholerafall zum anderen zu verfolgen und nachträglich die einzelnen Glieder der Kette, die sich häufig aus leichten Fällen zusammensetzt, aufzufinden.

Die von Jahr zu Jahr zunehmenden und erleichterten Verkehrsbeziehungen zu den Heimatländern der Cholera ermöglichen heute viel häufiger Verschleppungen der Choleraerreger als früher. Wie bereits ausgeführt, ist namentlich Ägypten infolge des Schiffsverkehrs durch den Suezkanal und wegen seiner mohammedanischen Bevölkerung, von der jährlich viele Tausende nach Mekka strömen, besonders gefährdet, und von Ägypten aus droht wiederum den europäischen Mittelmeerhäfen die Gefahr der Choleraeinschleppung. In Ägypten ist daher auf internationale Vereinbarungen hin eine Seuchenwarte eingerichtet (der seit vielen Jahren unter der Leitung von *Ruffer* stehende Conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Egypte), die Europa gegen die Einschleppung besonders auch der Cholera schützen soll. Noch größer ist jedoch für Europa die Gefahr der Choleraeinschleppung auf dem Landwege über Arabien, Syrien, Kleinasien und das südliche Rußland. Sobald die Seuche erst einmal im europäischen Rußland festen Fuß gefaßt hat, muß man auch in Deutschland mit Choleraausbrüchen an der Ostgrenze rechnen. Hier ist es die Flößerei und Flußschiffahrt auf der Weichsel

und ihren Nebenflüssen, die eine epidemische Ausbreitung der Cholera vermittelt. Die nach vielen Tausenden zählenden Flößer, welche mit ihren Familien die ausgedehnten Wasserstraßen bevölkern, die zwischen den Gebieten der Weichsel, der Warthe und Netze sowie der Oder gelegen sind, bilden eine besondere Gefahr. Flößer und Schiffer entleeren ihre Dejekte ohne jedwede Vorsicht in die Flußläufe und trinken andrerseits auch wieder deren Wasser in rohem Zustande. Im Flußwasser kann sich, wie wir früher sahen, der Choleravibrio längere Zeit infektionsfähig halten, er kann sich in toten Winkeln, wo das Wasser ganz oder nahezu völlig stagniert, bei günstiger Außentemperatur sicherlich wohl auch vermehren. Das Flußwasser kann also unter Umständen bei der Ausbreitung der Cholera eine bedeutende Rolle spielen. Nicht nur die Schifferbevölkerung selbst ist jedoch auf diese Weise gefährdet, sondern es pflegt auch zu Verseuchungen der an den Ufern der Wasserläufe gelegenen Ortschaften und von dort zu einer Weiterverbreitung der Seuche im Lande zu kommen.

Der Choleravibrio verläßt den Körper des Kranken in erster Linie mit den Darmentleerungen. Das Erbrochene kann zwar auch die Erreger enthalten, doch ist dies immerhin selten, auch wird die saure Reaktion des Erbrochenen wohl die Resistenz der Vibrionen schädigen. Die Eintrittspforte in den Körper bildet ausschließlich der Digestionstraktus, in den der Choleraerreger entweder mit Wasser und Nahrungsmitteln oder durch infizierte Hände aufgenommen wird. Eine Übertragung durch trockene Gegenstände oder durch die Luft, durch den Staub, ferner eine Einatmung des Infektionsstoffes kann deshalb nicht bedeutungsvoll sein, weil die Vibrionen gegen Austrocknung sehr empfindlich sind.

Die Bedeutung der Kontaktinfektionen darf bei der Cholera nicht unterschätzt werden. Durch die Berührung der Dejekte oder infizierter Gegenstände, beispielsweise beschmutzter Wäsche, kommt der Choleraerreger häufig an die Hände Gesunder und wird dann beim Essen oder dei sonstigen, oft ganz unbewußten Bewegungen in den Mund übertragen. Unmittelbare Übertragungen von Person zu Person kommen häufig bei Ärzten und Krankenpflegern zur Beobachtung. Auch in engen Wohnräumen, wo viele Menschen unter schlechten hygienischen Verhältnissen zusammengepfercht sind, fehlen Kontaktinfektionen in großem Maßstabe selten, so z. B. auf Auswandererschiffen, in Arbeiterkasernen etc.

Als Beispiel reiner Kontaktinfektionen kann die Epidemie von 30 Cholerafällen gelten, die im Herbst 1892 in Boizenburg beobachtet wurde. Die in *Fig. 1* der Taf. **19** wiedergegebene Tabelle demonstriert, wie die einzelnen Fälle kettenförmig sich aneinander gliedern. Offenbar hatten sich diese Infektionen an einen von Hamburg eingeschleppten Fall angeschlossen.

Eine weit größere epidemiologische Rolle als die Kontaktinfektion spielt die Übertragung der Cholera durch infizierte Nahrungs- und Genußmittel. In erster Linie kommt das Wasser in Frage. *R. Koch* hat zuerst, wie wir früher sahen, in dem Wasser eines indischen Tanks, den er als Infektionsquelle für zahlreiche in der Umgebung vorgekommene Cholerafälle ansah, den Choleravibrio nachgewiesen und auch bei späteren Epidemien sind die Erreger mehrfach in dem verdächtigen Fluß- bzw. Trinkwasser gefunden worden. Die Infektion des Wassers

erfolgt meist direkt durch Dejekte Cholerakranker oder durch das Waschen infizierter Wäsche.

Die eigentlichen Nahrungsmittel — vom Wasser sei hier zunächst abgesehen — können zur Verbreitung des Cholerakeims führen, wenn sie entweder durch Kontakt oder durch Fliegen, die z. B. auf Cholerafaezes gesessen haben, oder schließlich durch infiziertes Wasser verunreinigt sind. Letzteres kommt vor allem bei Gemüse, Salat usw. in Betracht, die in verseuchtem Wasser gespült wurden, oder bei Milch, die entweder mit Wasser versetzt oder aber in Kannen verkauft wurde, die mit infiziertem Wasser gereinigt waren. Die Nahrungsmittelinfektionen, die im Vergleich zu den übrigen Ausbreitungsarten der Cholera immerhin selten sind, verlaufen meist unter dem Bilde der Kontaktinfektion, nur wenn gleichzeitig größeren Bevölkerungsschichten dieselben infizierten Nahrungsmittel zugeführt werden, beispielsweise Milch einer größeren Molkerei, kann die Epidemie das gleiche Bild annehmen, wie eine durch einen infizierten Brunnen verursachte. Es deckt sich in diesem Falle natürlich die Ausbreitung der Krankheitsfälle mit dem Gebiet, das mit den infizierten Nahrungsmitteln versorgt wurde.

Je nachdem es sich bei einer Choleraepidemie vorwiegend um Kontakt- oder um Wasserinfektionen handelt — in Wirklichkeit greifen diese beiden Typen der Verbreitung vielfach ineinander über —, ist das epidemiologische Verhalten verschieden. Wenn man die einzelnen Choleraerkrankungen nach ihrer zeitlichen Verteilung in eine Kurve einträgt, so wird im ersten Falle, also beim Fehlen einer zentralen Infektionsquelle, ein flacher Anstieg der Kurve resultieren und die letztere wird sich auch lange Zeit auf etwa der gleichen Höhe halten, um erst allmählich, wenn eine wirksame Bekämpfung einsetzt oder wenn die empfängliche Bevölkerung durchseucht ist, abzufallen. Bei einer Wasserepidemie dagegen ist der aufsteigende Ast der Kurve steil — explosionsartiger Ausbruch — und ebenso steil ist meist der Abfall, wenn die Erreger aus dem Wasser geschwunden sind. Wenn eine zentrale Wasserversorgung, z. B. eine Wasserleitung, durchseucht ist, so erstrecken sich die Erkrankungsfälle ziemlich gleichmäßig über das ganze versorgte Gebiet, während sich bei Kontaktepidemien einzelne örtlich getrennte Gruppen von Erkrankungen feststellen lassen. In letzterem Falle kann man bei aufmerksamer Forschung vielfach die Fäden, die sich von dem einen Krankheitsfall zum anderen hinziehen, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit feststellen.

Aus der in Taf. **19**, *Fig. 2* wiedergegebenen Kurve ist der Verlauf der Choleraepidemie, die 1892 in Hamburg und Altona herrschte, deutlich zu ersehen. Der Unterschied in der Zahl der Hamburger und Altonaer Erkrankungen ist so auffallend, daß man in ersteren ein klassisches Beispiel für eine Wasserepidemie, in letzteren dagegen für eine Kontaktepidemie vor sich hat. Außerdem zeigt der weitere Verlauf der Hamburger Kurve, daß sich im Anschluß an derartig ausgedehnte Trinkwasserepidemien meist Kontaktinfektionen in längerer Folge anschließen.

Diese soeben kurz skizzierten epidemiologischen Verhältnisse sind zuerst von *R. Koch* auf Grund seiner Untersuchungen richtig erkannt und gewürdigt worden. Durch sie finden manche früher scheinbar unerklärliche Fragen bezüglich der örtlichen und zeitlichen Disposition in

ungezwungenster Weise ihre Erklärung, durch sie sind die lange Zeit mit großer Hartnäckigkeit verteidigten, die Bedeutung des Bodens, des Grundwasserstandes, der Luftfeuchtigkeit und ähnlicher Faktoren als ausschlaggebend betonenden Theorien *Pettenkofers* und seiner Schule als endgültig widerlegt anzusehen.

Als Prüfstein der *Koch*schen Trinkwassertheorie erwiesen sich die Epidemien in der Irrenanstalt Nietleben und in Hamburg. Bei der Nietlebener Epidemie handelt es sich um einen im Winter 1892—1893 erfolgten Choleraausbruch, bei dem die Erreger im Wasserleitungswasser nachgewiesen wurden. Die Infektion des Rohrwassers war dadurch erfolgt, daß die offenen Filter des Wasserwerkes bei strenger Kälte gefroren und dadurch funktionsunfähig geworden waren. Sie konnten infolgedessen die aus der Saale stammenden Choleravibrionen nicht zurückhalten. Fast alle Insassen der Anstalt, die Wasser getrunken hatten, erkrankten. Sobald aber die Wasserleitung geschlossen und einwandfreies Trinkwasser besorgt wurde, erlosch die Epidemie schnell.

Noch deutlicher traten die für „Wasserexplosionen" charakteristischen Merkmale bei der ausgedehnten Hamburger Epidemie des Jahres 1892 zutage. Die Cholera trat zunächst unter den Hafenarbeitern auf, die vielleicht durch russische Auswanderer oder durch choleraverseuchtes Hafenwasser infiziert waren. Dann aber erfolgte ganz plötzlich ein explosionsartiger Ausbruch, sodaß etwa 1000 Cholerafälle an einem Tage vorkamen. Wie die späteren Nachforschungen ergaben, fiel das Ausbreitungsgebiet der Seuche im wesentlichen genau zusammen mit demjenigen der Hamburger Wasserleitung. Auf dem Gebiete der Stadt Altona, das ganz unmerklich in dasjenige Hamburgs übergeht, sodaß einzelne Straßen auf der einen Seite zu Hamburg, auf der anderen zu Altona gehören, kamen nur sehr wenige Fälle vor (s. Taf. **20**). Dieses auffallende Verhalten konnte nicht durch Verschiedenheit der Boden- und Luftverhältnisse erklärt werden, sondern war einzig und allein dadurch bedingt, daß Altona eine gesonderte Wasserversorgung hatte. Die Altonaer Fälle sind dadurch zustande gekommen, daß sich die Erkrankten auf Hamburger Gebiet infizierten, später sind auch Kontaktinfektionen in Altona selbst erfolgt. Die Hamburger Wasserleitung entnahm zu jener Zeit ihr Wasser unweit oberhalb der Stadt durch Kanäle der Elbe und führte es unfiltriert in das Versorgungsnetz. Durch Schwimmerversuche konnte festgestellt werden, daß infolge der Flutbewegung, die sich zweimal am Tage weit über Hamburg elbaufwärts bemerkbar macht, ein Rückstauen des Hafenwassers bis zu jener Entnahmestelle bei günstigem Winde stattfinden kann. Ob die Infektion der Wasserleitung auf diese sehr erklärlich scheinende Weise erfolgte, oder aber dadurch, daß vielleicht infizierte Schiffer stromaufwärts fahrender Elbkähne das Flußwasser in der Nähe der Wasserleitungs-Entnahmestelle verunreinigten, muß dahingestellt bleiben.

Bekämpfung. Die Bekämpfung der Cholera konnte in rationeller Weise erst in die Wege geleitet werden, nachdem die Verbreitungsweise des Choleraerregers näher studiert und die epidemiologischen Beziehungen der einzelnen Ausbrüche zueinander richtig gewürdigt waren. Das heutige Bekämpfungssystem ist von *R. Koch* im Jahre 1892 entworfen worden. Es hat sich bei den letzten Epidemien glänzend bewährt und ist vorbildlich geworden auch für die Bekämpfung anderer Seuchen.



Die Cholera an der Grenze von Hamburg und Altona

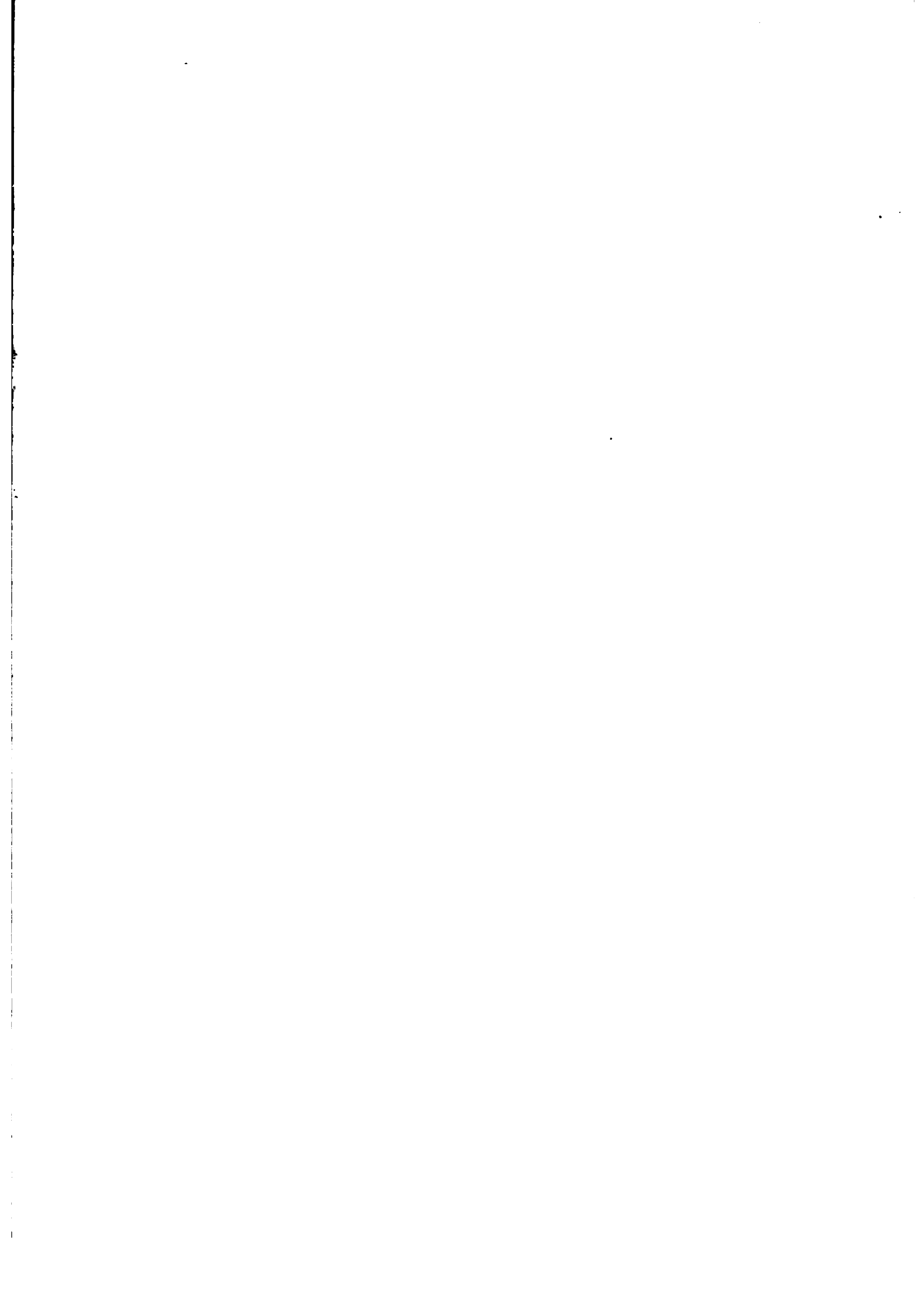
August bis November 1892.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Anmerkung: Es sind sowohl auf Hamburger, wie auch auf Altonaer Gebiet nur diejenigen Cholerafälle eingetragen, die innerhalb eines 400 *m* breiten Grenzstreifens nach den amtlichen Listen sich ereignet haben.



Das Haupterfordernis des heutigen Bekämpfungssystems ist die möglichst frühzeitige Erkennung und Unschädlichmachung jedes Cholerafalles, und somit ist die Grundlage und Vorbedingung für den Erfolg die rasche und sichere Diagnose.

Früher sperrte man bekanntlich beim Herannahen der Cholera die Landesgrenzen ab und ordnete weitgehende Quarantänemaßnahmen für Personen und Waren an, die aus verseuchten Ländern kamen. Die mitgeteilten Erfahrungen über die lange Haltbarkeit der Choleravibrionen in den Entleerungen der Rekonvaleszenten sowie über das Vorkommen infektionsfähiger Bazillen im Darmkanal Gesunder aus der Umgebung von Cholerakranken erklären die völlige Unzulänglichkeit aller Absperrungsmaßregeln. Man hat deshalb die früher durch internationale Maßnahmen vereinbarten verkehrserschwerenden Quarantänevorschriften für Seeschiffe wesentlich gemildert, für den Landverkehr aber ganz aufgehoben und das Hauptgewicht auf die innerstaatlichen Maßnahmen gelegt.

Die auf der Dresdener Cholerakonferenz 1893 und auf der Pariser Konferenz 1903 international vereinbarten Abwehrmaßnahmen bestimmen, daß sich die Einzelstaaten über die Bildung von Choleraherden gegenseitig zu benachrichtigen haben. Die Bildung eines Choleraherdes wird dann angenommen, wenn eine größere Anzahl von zusammenhängenden Erkrankungen an Cholera innerhalb eines Landes vorgekommen ist. Landquarantänen sollen nicht mehr verhängt werden, die Maßnahmen an den Landesgrenzen sollen sich nur auf Zurückhaltung Choleraverdächtiger und auf eine etwaige 5tägige ärztliche Überwachung von solchen Reisenden an deren Reiseziel erstrecken, die aus choleraverseuchten Orten kommen. Wäsche, Kleidung und Umzugsgut solcher Reisender ist zu desinfizieren. Die Einfuhr von gebrauchter Wäsche, Hadern und Lumpen kann verboten werden.

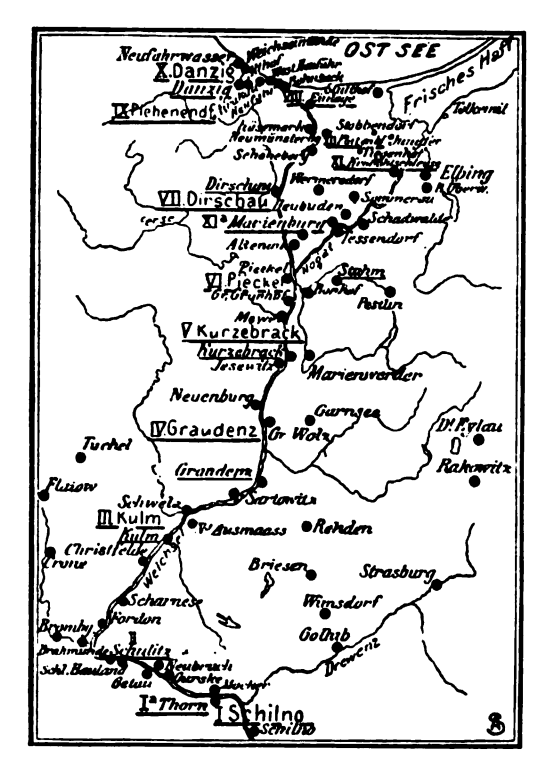
Schiffe gelten als verseucht nur, wenn in den letzten 7 Tagen vor ihrer Ankunft, als verdächtig, wenn in der vorhergehenden Zeit Choleraerkrankungen an Bord vorkamen. In diesen Fällen werden die Passagiere 5 Tage lang ärztlich beobachtet und die notwendigen Desinfektionsmaßnahmen angeordnet.

Die im Deutschen Reich auf Grund des Reichsseuchengesetzes gegen die Cholera erlassenen Maßnahmen richten sich im wesentlichen auf drei Punkte: 1. die Überwachung des Schiffs- und Flößerverkehrs auf unseren Strömen, 2. die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche durch geschulte Sachverständige oder die Kreisärzte und 3. auf die Überwachung und Regelung der Trinkwasserversorgung sowie Herstellung einwandfreier zentraler Wasserversorgungen in cholerafreien Zeiten.

Auf die Wichtigkeit des Schiffs- und Flößerverkehrs ist bereits oben hingewiesen worden. Namentlich unsere östlichen Ströme bilden, wenn Rußland von einer Epidemie heimgesucht wird, sehr leicht die Ausgangspunkte der Seucheneinschleppung. Es werden deshalb zu Cholerazeiten an zahlreichen Stellen der Flüsse und Kanäle Stationen eingerichtet, wo besonders geschulte Ärzte die Schiffsbevölkerung dauernd kontrollieren und bei dem geringsten Verdachte in besonderen Beobachtungsbaracken überwachen. Auf der auf S. 236 wiedergegebenen Kartenskizze sind die Überwachungsbezirke der Weichsel eingetragen, wie sie im Jahre 1905 eingerichtet waren. Durch Untersuchung der Dejekte, die

in den fliegenden Laboratorien der Überwachungsstellen vorgenommen oder durch Einsendung des Materials an bestimmte bakteriologische Institute veranlaßt wird, wird festgestellt, ob sich ein etwaiger Choleraverdacht bestätigt, ob Leichtkranke vorhanden sind und ob in der Umgebung der Kranken Bazillenträger gefunden werden. Nötigenfalls werden die unten noch zu besprechenden Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen getroffen.

Sämtliche Fahrzeuge müssen besondere Behälter zur Aufnahme der Dejekte mit sich führen. Die Abgänge dürfen, ebenso wie das Schmutzwasser, nicht in den Fluß entleert werden, sondern sind an besonders kenntlich gemachten Uferstellen abzugeben und werden hier unschädlich beseitigt. Auch die Wasserentnahme aus den Flußläufen ist streng verboten, einwandfreies Trink- und Gebrauchswasser wird an bestimmten Stellen für die Schiffsbevölkerung bereit gehalten. Besteht der Verdacht, daß ein Floß mit Cholera infiziert ist, so ist eine gründliche Desinfektion vorzunehmen. Die auf ihm befindliche Hütte wird vernichtet, das Lagerstroh verbrannt. Die trocken liegende Oberfläche der Balken wird mit Kalkmilch oder Chlorkalklösung übergossen, das zwischen den Balken stagnierende Wasser wird durch eine Mischung von Karbolsäure und Petroleum desinfiziert, die sich nach *Petruschkys* Erfahrungen am besten auf der Oberfläche des Wassers ausbreitet.



Stromüberwachungsbezirke an der Weichsel und Nogat im Jahre 1905.

Die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche wird nur durch Sachverständige ausgeführt werden können, die über die epidemiologischen Erfahrungen bezüglich der Verbreitungsweise der Seuche genau unterrichtet sind. Sämtliche Krankheitsfälle, die choleraverdächtig erscheinen, unterliegen der Meldepflicht. Zur Meldung sind nicht nur die Ärzte, sondern auch die Haushaltungsvorstände verpflichtet. Auf telegraphische Aufforderung hin sind von den mit der Cholerabekämpfung besonders betrauten Instituten aus sofort geeignete Ärzte mit einem für die Choleradiagnose eigens konstruierten „fliegenden Laboratorium“ an Ort und

Stelle abzusenden. Neben der Erkennung der manifesten Krankheitsfälle wird es darauf ankommen, sämtliche Verdächtigen und auch die Gesunden der Umgebung bakteriologisch zu untersuchen. Die Cholerakranken werden sofort in besonderen Gebäuden eines Krankenhauses (Baracken) isoliert und behandelt, ihre Dejekte und ihre Wäsche des infiziert. Von ihnen getrennt werden diejenigen untergebracht, die irgendwelche verdächtige Krankheitssymptome aufweisen („Krankheitsverdächtige"), und wieder in einem anderen Raume solche Personen, die zwar völlig gesund erscheinen, bei denen aber die Möglichkeit einer Ansteckung vorhanden war („Ansteckungsverdächtige"). Wenn bei letzteren die zweimalige bakteriologische Untersuchung negativ ausfällt, so werden sie nicht länger interniert, sondern für 5 weitere Tage einer mehrmaligen ärztlichen Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung unterworfen. Die Isolierung derjenigen Leute aber, die, wenn sie auch völlig gesund erscheinen, Choleravibrionen mit den Entleerungen ausscheiden, darf erst dann aufgehoben werden, wenn die mehrmalige Untersuchung ihrer Faezes mittelst des Peptonwasseranreicherungsverfahrens das Fehlen von Choleravibrionen ergeben hat. Das gleiche gilt naturgemäß für die Cholerarekonvaleszenten.

Eine allgemeine Wohnungsdesinfektion ist bei Cholera nicht nötig, da der Choleraerreger nur eine sehr geringe Resistenz besitzt und Verstäubung der infektiösen Abgänge nicht in Betracht kommt. Neben der Desinfektion der Dejekte des Kranken und eventuell des Erbrochenen, die vor der Entleerung in den Abort am zweckmäßigsten mit Kalkmilch oder Chlorkalk erfolgt, ist der Wäsche eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden: sie wird im Krankenzimmer selbst durch Einlegen in Kresolseifenlösung oder Sublimat desinfiziert. Ferner sind die Aborte täglich mehrmals zu desinfizieren. Die Sitzbretter werden mit Sublimat oder Kresolseifenlösung sorgfältig gescheuert, in die Trichter wird Kalkmilch in größeren Mengen hinabgegossen. Auch die Desinfektion des Eß- und Trinkgeschirrs der Kranken darf nicht versäumt werden. Die Betten der Kranken werden im Dampfapparat desinfiziert, Bettstelle und Fußboden des Krankenzimmers werden mit Kresolseifenlösung abgewaschen.

Prophylaxe.

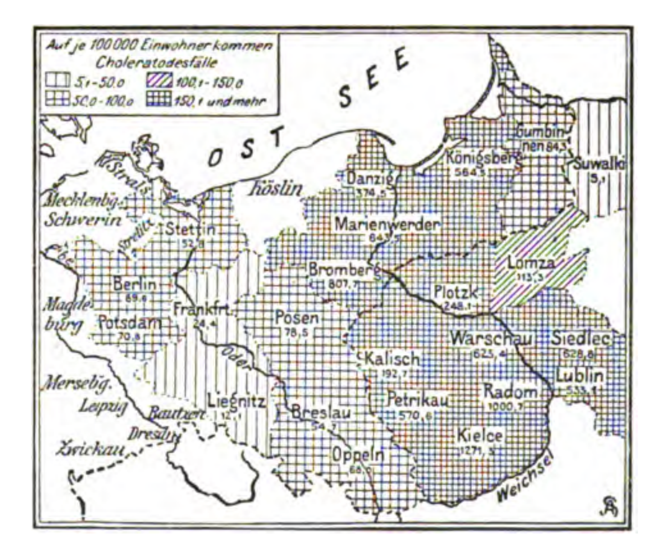
Die Überwachung der Wasserversorgung ist in Cholerazeiten, wie die oben kurz beschriebene Hamburger Epidemie auf das schlagendste bewies, von ganz besonderer Wichtigkeit. Nur wenn die Infektion des Trinkwassers mit Choleravibrionen verhütet wird, können in einem Orte eingeschleppte Cholerafälle auf einem kleinen Gebiet beschränkt bleiben; sobald das Trinkwasser verseucht ist, kommt es zu einer Ausbreitung der Erreger über das ganze Versorgungsgebiet und zu einer explosionsartigen Häufung der Krankheitsfälle.

Die Schaffung eines einwandfreien Trinkwassers ist also besonders wichtig, aber auch besonders schwierig für Städte, die ihr Wasser aus Flußläufen entnehmen. Die Verunreinigung der Flüsse, namentlich in der Nähe der Wasserentnahmestellen, ist peinlichst zu verhüten. Die Sandfiltration, die für jedes Oberflächenwasser durchaus erforderlich ist, muß zu Cholerazeiten besonders streng überwacht werden durch genaueste bakteriologische Kontrolle der Wirksamkeit jedes einzelnen Filters. In kleineren Ortschaften, deren Bewohner auf das Wasser von Kesselbrunnen angewiesen sind, muß eine sorgfältige Untersuchung aller dieser

Wasserentnahmestellen vorgenommen werden. Brunnen, die als hygienisch nicht einwandfrei erkannt werden, sind polizeilich zu schließen.

Mit welchem Erfolge die Cholerabekämpfung in Deutschland durchgeführt ist, zeigen die unten- und nebenstehend wiedergegebenen Kartenskizzen. Während im Jahre 1873 in Ost- und West-Preußen ebensoviel Todesfälle wie in Russisch-Polen und Galizien vorkamen, schneidet 1894 mit der russischen Grenze die stärkere Choleraausbreitung scharf ab. Der Grund für diesen Erfolg ist nur in der Durchführung des *Koch*schen Bekämpfungssystems in Deutschland gegeben.

Was nun schließlich noch die individuelle Prophylaxe anbetrifft, so kommt für Personen, die mit Cholerakranken zu tun haben, also in erster Linie Ärzte und Krankenpfleger, peinlichste Sauberkeit in Betracht. Desinfektion der Hände nach jeder Berührung des Kranken, seiner



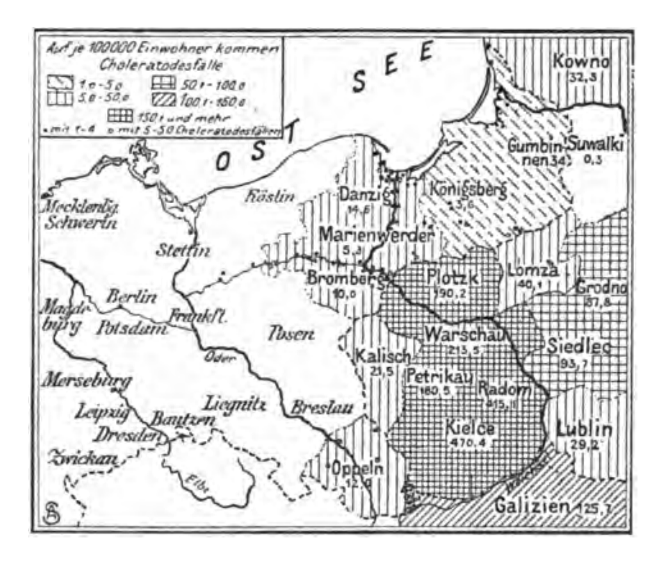
Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den benachbarten Gouvernements von Rußland im Jahre 1873.

Wäsche und möglicherweise infizierter Gegenstände sind hier selbstverständliche Forderungen, ebenso das Verbot des Essens und Trinkens im Krankenzimmer.

Schutzimpfung.

Als besondere individuell-prophylaktische Maßnahme ist noch die Choleraschutzimpfung zu besprechen. Die ersten Schutzimpfungen des Menschen gegen Cholera wurden bereits 1884 von einem spanischen Arzte, *Ferran,* unternommen, führten jedoch zu keiner Anerkennung der Methode in der wissenschaftlichen Welt. Auch wurden die praktischen Erfolge von vielen Seiten, so von *Bitter,* bestritten. Es wurde behauptet, daß die Technik der Herstellung des Impfstoffes keine einwandfreie war. Man besaß damals auch noch keine sicheren Methoden, den Choleravibrio zu identifizieren. Es ist *Ferran* vielleicht kein Vorwurf aus diesen Mißerfolgen zu machen; er hat jedenfalls das Verdienst, das wissenschaftliche Studium der Choleraschutzimpfung durch

seine mehr praktische Ziele verfolgenden Versuche angeregt zu haben. Im großen führte *Haffkine* in Indien Immunisierungen aus. Über 40 000 Menschen wurden von ihm bis zum Jahre 1895 der Impfung unterzogen. *Haffkine* wandte, dem bekannten *Pasteur*schen Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut usw. bewährt hatte, zwei verschieden starke Vaccins an, von denen das erstere eine durch Züchtung bei hohen Temperaturen stark abgeschwächte, das zweite eine durch Tierpassagen für Meerschweinchen virulent erhaltene lebende Kultur enthielt. Die Reaktionen, die den Impfungen folgten, waren im allgemeinen gering (vorübergehende Temperatursteigerungen, Kopfschmerz und Mattigkeit, sowie Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle), trotzdem war die Durchführung der Impfungen bei der eingeborenen indischen Bevölkerung mit großen



Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den angrenzenden Bezirken von Österreich-Ungarn und Rußland im Jahre 1894.

Schwierigkeiten verknüpft. Die zahlreichen statistischen Angaben, die über die Erfolge dieser Schutzimpfungen vorliegen, sind zum Teil nicht beweiskräftig, weil die spätere Infektionsgelegenheit je nach den Wohnorten der Geimpften und nach der Zeit und der Intensität, in der die Cholera dort auftrat, äußerst verschieden war. Doch besitzen wir zur Beurteilung der Schutzimpfungswirkung eine Anzahl von genaueren Angaben aus kleineren Epidemien, welche die Bewohner einzelner Ortschaften, Insassen von Gefängnissen oder einzelne Truppenteile betreffen, Fälle, in denen die betreffenden Menschen annähernd gleichmäßig der Infektion ausgesetzt waren. Es kann immerhin nicht zweifelhaft sein, daß der aktiven Immunisierung des Menschen eine prophylaktische Bedeutung zukommt. Dieses Ergebnis wurde später auch von anderen Seiten bestätigt. Eine Zusammenstellung der in verschiedenen Teilen Indiens bis zum Jahre 1899 durchgeführten Schutzimpfungen

läßt z. B. erkennen, daß unter 5549 Nichtgeimpften 198 an Cholera erkrankten und 124 starben, während unter 5778 Geimpften nur 27 Erkrankungs- und 14 Todesfälle vorkamen.

In wissenschaftlicher Weise exakt begründet wurde die Cholera-Schutzimpfung beim Menschen erst durch *Kolle,* der nachwies, daß in dem Blutserum von Menschen, die mit Choleravibrionen vorbehandelt wurden, die gleichen spezifischen Schutzstoffe (Bakteriolysine) auftreten, wie bei Leuten, welche die Cholera überstanden haben, und zwar in annähernd gleicher Höhe. *Kolle* stellte außerdem fest, daß ebenso wie durch die Injektion lebender Kultur die Immunisierung des Menschen auch mit abgetöteten Choleravibrionen gelingt. Die dazu notwendige Kulturmenge ist sehr gering. 2 *mg* Agarkulturmasse, die in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet werden, genügen für die erste Injektion, während für die zweite die doppelte Dosis (4 *mg*) erforderlich ist. Ein Zusatz von 0·5% Phenol erwies sich für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt. Bei den nach dieser Methode Geimpften stellt sich wenige Stunden nach der Einspritzung an der Injektionsstelle ein mehr oder weniger stark empfindliches Ödem ein, auch treten Fieber und Kopfschmerzen auf, ohne daß jedoch diese Symptome ein bedrohliches Bild bieten. Nach 1—2 Tagen sind sämtliche Reaktionen abgelaufen. Das Blutserum der Geimpften erreicht zwischen dem 10. und 24. Tage nach der Impfung die Höhe seiner Wirksamkeit. Während der bakterizide Titer des Serums ungeimpfter Menschen im Durchschnitt 0·2 *ccm* beträgt, genügt bei den Geimpften meist die Menge von 0·003 *ccm* des Serums, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Öse virulenter Cholerakultur zu schützen. Es erhält also das Serum der Inokulierten so hohe Schutzwerte, wie sie selbst dasjenige von Cholerarekonvaleszenten nicht immer aufweist. Die Immunität, die durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, ist von langer Dauer: erst nach Ablauf eines Jahres beginnt der Gehalt des Serums an spezifischen Stoffen stark abzunehmen.

Über die Wirkung der Schutzimpfung mit abgetöteter Kultur liegen ebenfalls statistische Angaben vor, die ihre Erfolge außer Frage stellen. Im japanischen Regierungsbezirk Hiogo wurden während der dortigen Epidemie im Jahre 1902 77 907 Personen geimpft. Von ihnen erkrankten an Cholera 47 (=0·06%), es starben 20 (=0·02%), während unter den 825 287 Nichtgeimpften 1152 (=0·13%) erkrankten und 863 (=0·10%) starben. Besonders erwähnenswert ist dabei, daß alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, in die erste Zeit fielen, wo 2 *mg* injiziert wurden; als später 4 *mg* als Injektionsdosis verwendet wurden, kamen Erkrankungen unter Geimpften überhaupt nicht mehr zur Beobachtung. Weiterhin wird berichtet, daß die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen als bei den Nichtgeimpften; die Mortalität betrug unter den ersteren 42·5%, unter den letzteren 75%. In Rußland wurde während der Epidemien der letzten Jahre das *Kolle*sche Verfahren verschiedentlich angewandt und mit ihm ebenfalls ein zugunsten der Wirksamkeit der Schutzimpfung sprechendes Ergebnis erzielt. In Jekaterinoslaw wurden nach *Franschetti* 11 178 Personen geimpft; unter ihnen kamen nur 8 Erkrankungen mit 1 Todesfall vor. In Astrachan

unterzogen sich 4287 Personen der Impfung, davon 2156 zweimal; während unter letzteren keine Erkrankung vorkam, traten bei den einmal Geimpften 5 Todesfälle auf (mehrere wurden während der Inkubationszeit geimpft). In Petersburg wurden 1907/08 30000 Personen geimpft, unter denen sich 12 Erkrankungen mit 4 Todesfällen ereigneten, während bei der nicht geimpften Zivilbevölkerung auf 10000 Einwohner 68 Cholerafälle kamen. In Zarizyn wurde unter 590 Geimpften nur eine Erkrankung (= 0·17%) festgestellt, während unter den Nichtgeimpften bei 80000 Einwohnern 645 (= 0·8%) Cholerafälle gezählt wurden.

Was die Bedeutung der Choleraschutzimpfungen in der Praxis anbelangt, so kommt für europäische Verhältnisse die Impfung größerer Menschenmassen nicht in Betracht, da wir in den besprochenen prophylaktischen Maßnahmen Mittel besitzen, die zur Eindämmung der einmal eingeschleppten Seuche völlig genügen. Immerhin könnten aber zu Kriegszeiten Situationen entstehen, in denen die Schutzimpfung unschätzbare Dienste leisten würde. Auch die Immunisierung von Ärzten und Krankenwärtern könnte während größerer Epidemien in Frage kommen. Die Impfung mit abgetöteten Kulturen ist der *Haffkine*schen Methode deshalb vorzuziehen, weil der Impfstoff bezüglich der Verbreitung der Seuche unschädlich und auch gut konservierbar ist.

Serumdiagnostik.

Zur klinischen Diagnose der Choleraerkrankung werden die serumdiagnostischen Untersuchungsmethoden wohl kaum jemals herangezogen werden. Der Nachweis der Infektionserreger gelingt hier dank dem Peptonwasseranreicherungsverfahren so rasch und sicher, daß bis zu dem Zeitpunkt, mit dem im Blute der Kranken die spezifischen Agglutinine nachweisbar werden, die Diagnose wohl stets durch Auffindung der Vibrionen gesichert sein wird. Aber zur Feststellung abgelaufener Fälle leistet die Prüfung des Serums mittelst der Agglutinationsreaktion oft sehr wertvolle Dienste. Das gleiche gilt auch betreffs der spezifischen Bakteriolysine.

Serumtherapie.

An Bemühungen, ein therapeutisch wirksames Choleraserum herzustellen, hat es seit der Entdeckung des Choleravibrio nicht gefehlt, doch waren die Erfolge nur gering. Da der Choleravibrio, wie wir sahen, Giftstoffe, die in ihrer Wirkung etwa dem Diphtherietoxin vergleichbar wären, nicht produziert, so kann man auch durch entsprechende Vorbehandlung an Tieren kein Serum erzeugen, das rein antitoxisch wirkt und dem *Ehrlich*schen Gesetz der Multipla (s. S. 116) gehorcht, wie die mit echten löslichen Toxinen gewonnenen Sera.

Von den Choleraseris, die zur Behandlung des Cholerakranken empfohlen worden sind, seien zunächst die von *Metschnikoff, Roux* und *Taurelli-Salimbeni* genannt, die durch Vorbehandlung der Serumtiere mit den aus Cholerakulturen in Kollodiumsäckchen gewonnenen, angeblich löslichen und sezernierten Toxinen hergestellt wurden. *Mac Fadyen* benutzte zur Immunisierung der Tiere Giftstoffe, die er durch Zertrümmerung der Vibrionenleiber bei der Temperatur der flüssigen Luft gewann. Er glaubte ein lösliches Toxin vor sich zu haben, hat aber zweifellos mit seiner Methode in wirksamer Weise nur die Endotoxine erschlossen. Das von ihm hergestellte Serum ist, wie *Carrière* und *Tomarkin* zeigten, daher vorwiegend anti-endotoxisch und naturgemäß nicht sehr hochwertig. Nach dem gleichen Prinzip wie *Salimbeni* haben *Brau* und *Denier* ein Choleraserum hergestellt. *Kraus* ging

bei der Vorbehandlung der Tiere von den Giftstoffen der El Tor-Vibrionen aus, die er, wie früher erwähnt (S. 229), als artverschieden, aber sehr nahe verwandt mit dem *Koch*schen Vibrio ansieht. *Schurupoff* unterzog $1^1/_2$—2tägige Cholerakulturen einer von ihm nicht näher beschriebenen Wirkung von Laugen und injizierte von dem auf diese Weise gewonnenen, für Meerschweinchen angeblich sehr giftigen Toxin Pferden intravenös steigende Dosen in Intervallen von 6—10 Tagen.

Neuere Untersuchungen, die unter *Kolles* Leitung von *Carrière* und *Tomarkin* ausgeführt wurden, ergaben, daß gegenüber der experimentell erzeugten Choleraperitonitis des Meerschweinchens wesentlich wirksamer als nach den gewöhnlichen Verfahren gewonnene rein bakterizide Sera Mischsera waren, die von verschiedenen Tieren, z. B. von Pferden und Ziegen, durch verschiedenartige langdauernde Immunisierung mit Cholerakulturen und deren Derivaten gewonnen wurden. Die Autoren sind auf Grund ihrer Tierversuche der Ansicht, daß in solchen Mischseris neben den bakteriolytischen und agglutinierenden Stoffen bis zu einem gewissen Grade anti-endotoxische Eigenschaften und ferner komplementbindende Stoffe und Bakteriotropine vorhanden sind, die ihm größere Wirksamkeit verleihen. *Carrière* und *Tomarkin* legen ebenso wie *Kolle* das Hauptgewicht auf die Tatsache, daß das Serum antiendotoxisch wirkt, lassen aber die Frage offen, ob diese Wirkung auf Antitoxinen beruht oder giftzerstörenden Wirkungen zuzuschreiben ist, die das Serum durch Anregung von fermentativen Vorgängen mit Hilfe des Komplementes entfaltet. Sie haben daher für therapeutische Zwecke beim Menschen ein Serum hergestellt, das möglichst viele der bekannten Immunstoffe enthalten soll und durch langdauernde subkutane und intravenöse Vorbehandlung verschiedener Tierarten mit lebenden und abgetöteten Choleravibrionen sowie mit den durch Aufschließung der Bakterienzellen erhaltenen intrazellulären Substanzen gewonnen wird.

Über die Wirksamkeit der einzelnen Sera beim Menschen sind während der russischen Epidemien im Jahre 1908 und 1909 größere Erfahrungen gesammelt worden. Hierbei hat sich zunächst gezeigt, daß auch große Dosen des Choleraserums niemals ernstere oder bleibende Schädigungen bei den Behandelten hervorgerufen haben, selbst wenn deren Nierentätigkeit völlig darniederlag. Die früher auf Grund theoretischer Erwägungen vertretene Ansicht, daß die stärker bakterizid wirkenden Sera eine infolge massenhaften Absterbens der Vibrionen plötzlich eintretende Giftüberlastung des Körpers bedingen müßten, hat sich nicht bestätigt. Während nach Ansicht der Kliniker das *Salimbeni*sche und das *Kraus*sche Serum versagt haben, ist die Anwendung des *Schurupoff*schen, noch mehr aber die des Berner Serums (*Carrière* und *Tomarkin*) von unverkennbarem Erfolg gewesen. Das Serum soll möglichst frühzeitig in Dosen von 50—120 *ccm*, mit Kochsalzlösung verdünnt, subkutan und intravenös injiziert werden; gleichzeitig sind subkutan Kochsalzinfusionen und nötigenfalls Herztonica anzuwenden. Wie nach den Erfahrungen des Obuchow-Spitals *v Stühlern, Tuschinski* u. a. mitteilen, wurde nach den Seruminjektionen häufig eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens beobachtet, der Verlauf der Krankheit wurde abgekürzt. Von 149 Cholerafällen, die ein sehr schweres Krankheitsbild mit exquisitem Stadium algidum boten und auf diese Weise mit Serum behandelt wurden, starben 56, während 25 Fälle mittel-

schwerer Cholera und 13 Fälle, die beim ersten ausgesprochenen Anfall in Behandlung kamen, sämtlich zur Heilung kamen. Die Gesamtmortalität dieser 187 Fälle betrug demnach 29·9%.

Wenn auch die Versuchsreihen bisher nur klein sind, so lassen doch die mitgeteilten Erfahrungen die frühzeitige Anwendung eines rationell hergestellten und bei Prüfung im Tierversuch wirksam befundenen Choleraserums beim Kranken durchaus geboten erscheinen. Möglichst zahlreiche und genaue Beobachtungen über die Wirkungen der Serumtherapie werden auch für die weiteren Bemühungen nach Verbesserung der Serumgewinnung fruchtbringend sein.

Literatur.

R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1883 und 1884.

Koch und *Gaffky,* Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Ägypten und Indien entsandten Kommission. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 3 (1887).

Koch und *Gaffky,* Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche während der Jahre 1893 und 1894. Ebenda, Bd. 11 und 12.

Kolle, Cholera asiatica. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3 (1903).

Hetsch, Cholera-Immunität. Ebenda, Bd. 4 (1904).

Kolle, Über den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11.

Kirchner, Die Cholera des Jahres 1905 in Preußen. Klin. Jahrb., Bd. 16.

Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 11.

Kolle und *Meinicke,* Untersuchungen an den in El Tor isolierten Vibrionenkulturen. Klin. Jahrb., Bd. 15.

Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 11, 18, 19 und 20.

Pfeiffer und *Wassermann,* Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 14.

Issaeff und *Kolle,* Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18.

Kolle, Deutsche med. Wochenschr., 1897.

Gruber und *Durham,* Münchener med. Wochenschr., 1896.

Metschnikoff, Roux, Taurelli-Salimbeni, Annales de l'Institut Pasteur, 1896, Bd. 10.

Voges, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 19, 1896.

R. Koch, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 15.

R. Koch, Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Deutsche med. Wochenschr., 1884 und 1885.

Schottelius, Deutsche med. Wochenschr., 1885.

Kraus, Zentralbl. f. Bakteriologie, 1906 und 1907.

Pfeiffer, Die Verbreitung der Cholera durch sogenannte „Dauerausscheider" und „Bazillenträger". Klin. Jahrb., Bd. 19 (1908).

Kolle, Zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., 1909.

Carrière und *Tomarkin,* Experimentelle Studien zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 4, 1909.

v. Stühlern, Die Behandlung Cholerakranker mit *Schurupoffs* Heilserum. Russky Wratsch, 1909. — Die Cholera indica in St. Petersburg 1908/09. Med. Klinik, 1909.

R. Kraus, Toxine des Choleravibrio und andere Vibrionen. — Antitoxine gegen diese. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus & Levaditi,* Bd. 1 u. 2, Jena, G. Fischer (1908—1909).

17. VORLESUNG.

Typhus abdominalis.

Geschichtliches.

Der Abdominaltyphus ist eine Infektionskrankheit, die schon im Altertum bekannt und weit verbreitet war. Unter dem Namen Typhus wurde jedoch nicht allein die spezifische, nach unseren heutigen Kenntnissen scharf abgrenzbare Infektionskrankheit verstanden, sondern bis in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts hat man eine große Gruppe von Krankheiten darunter zusammengefaßt, die mit auffallender und längerer Störung des Bewußtseins verknüpft sind (τῦφος = Dunst, Nebel). Erst sehr spät gelang es der fortschreitenden klinischen und pathologisch-anatomischen Wissenschaft, allmählich die einzelnen Krankheitsformen, die von dem Abdominaltyphus zu trennen sind, und unter denen septische Erkrankungen sowie Flecktyphus und Rückfallfieber die größten Schwierigkeiten für die Differenzierung boten, auszuscheiden.

Bezüglich der Ätiologie herrschten zunächst die mannigfachsten Anschauungen. Vornehmlich wurde die Entstehung des Typhus auf miasmatische Einflüsse zurückgeführt, auf Vergiftungen durch schädliche Gase, die bei der Zersetzung organischen Materials, namentlich menschlicher Entleerungen, entstehen sollten. Boden und Luft spielten bei diesen durch umfangreiches Beobachtungsmaterial anscheinend gestützten Hypothesen eine große Rolle; dem Trinkwasser wurde nur für besondere Fälle, wenn es mit zersetzten Faezes verunreinigt war, eine immerhin untergeordnete Bedeutung zuerkannt. Bekanntlich haben sich derartige Boden- und Lufttheorien bei einigen Ärzten, wenn auch an die modernen Erfahrungen angepaßt, bis in die neuere Zeit erhalten und auch heute sind sie leider noch nicht ganz verschwunden.

Die Annahme, daß der Typhus durch ein contagium vivum verursacht und durch unmittelbare oder mittelbare Übertragung vom Kranken aus verbreitet würde, tauchte im Gegensatz zur Zersetzungstheorie schon etwa um die Mitte des letzten Jahrhunderts auf, allein auch für die Verbreitung dieses Kontagiums wurden Luft und Boden angeschuldigt. Erst dem Engländer *Budd* (1856) war es vorbehalten, für die Entstehung und Verbreitung des Typhus Grundsätze aufzustellen, die den heute gültigen Anschauungen annähernd entsprechen. Er leugnete vor allem die Möglichkeit, daß die Krankheit aus Fäulnisprozessen organischer Stoffe auf und im Boden spontan entstehen könnte, und stellte den Satz auf, daß jeder neue Krankheitsfall auf einen gleichartigen Fall zurückzuführen sei. Nicht Zersetzung irgendwelcher Fäkalien, sondern stets nur die Ausleerungen Typhuskranker seien die Ursachen neuer Fälle

und durch Unschädlichmachung der das spezifische Gift enthaltenden Faezes müsse sich die Krankheit unterdrücken lassen. Trotz dieser für die damalige Zeit auffallend genau präzisierten Beobachtungen brachten die nächsten Dezennien keine nennenswerten Fortschritte, weil die gegenteiligen, unter dem Einflusse *v. Pettenkofers* weitverbreiteten Theorien die Forschung immer wieder in falsche Bahnen lenkten. Große Mühe wurde darauf verwendet, die Rolle des Bodens für die Vermehrung des Typhusgiftes zu studieren. Es wurde auf Grund umfangreicher epidemiologischer Beobachtungen angenommen, daß das Typhusgift im Boden einen Reifungsprozeß durchmachen müsse, ehe es für den Menschen infektiös werde, und daß es dann, namentlich bei Aufwühlung des Erdbodens gelegentlich größerer Erdarbeiten, an die Oberfläche gelange und durch die Luft, seltener durch das Wasser auf den Menschen übertragen würde. Diese lokalistische Theorie, die in *Buhl* und *v. Pettenkofer* ihre berühmtesten Verfechter fand, war bis zum Ende der achtziger Jahre die herrschende; sie fand ihren Höhepunkt und Abschluß in der auf großen statistischen Erhebungen aufgebauten Lehre von dem Einfluß des Grundwasserstandes auf die Verbreitung des Typhus.

Die neue Ära unserer jetzigen Kenntnisse über die Ätiologie des Abdominaltyphus und damit auch der auf ihnen basierenden exakten Forschungen über die Verbreitungsweise begann mit der Entdeckung des Typhusbazillus, die in das Jahr 1880 fällt. *Eberth* sah die Bazillen zuerst in den Mesenterialdrüsen und in der Milz von Typhusleichen, fast gleichzeitig fand sie *R. Koch*, der sie auch in Schnitten durch Darmwand, Milz, Leber und Niere nachwies und zuerst genau abbildete. Ein eingehenderes Studium war jedoch erst möglich, als es *Gaffky* gelang, die Erreger zu isolieren und Reinkulturen anzulegen. Der letztgenannte Forscher hat auch das Verdienst, über die Verteilung der vielfach auch als *Eberth-Gaffky*sche Bazillen bezeichneten Typhuserreger im erkrankten Körper sowie über ihr ständiges Vorkommen bei allen Typhusfällen und über das Fehlen bei anderweitigen Erkrankungen exakte und umfangreiche Beobachtungen angestellt zu haben, auf denen dann weitere Studien über das Wesen der Krankheit, die Heilung, Immunisierung und Bekämpfung aufgebaut werden konnten.

Der Typhusbazillus. Morphologie.

Der Typhusbazillus ist ein 1—2 μ langes, plumpes Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Auf künstlichen Nährböden, namentlich auf Gelatine und auf der Kartoffel wächst er häufig zu längeren Fäden aus. Von den ihm nahestehenden Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe ist der Typhusbazillus durch seine Form nicht zu unterscheiden, wenn er im allgemeinen vielleicht auch zierlicher ist als die anderen Mikroorganismen dieser Gruppe. Sporen bildet der Typhusbazillus nicht. Er besitzt eine größere Anzahl (meist 10—12) welliger Geißeln, die rings um den Bakterienleib angeordnet sind. Die gebräuchlichen Anilinfarben nimmt der Bazillus leicht an, nach der *Gram*schen Methode wird er entfärbt.

Beweglichkeit.

Den Geißeln verdankt der Typhusbazillus eine lebhafte Beweglichkeit, die allerdings nur bei jungen Kulturen und ferner nur dann deutlich in Erscheinung tritt, wenn die Kultur auf einem gut zusagenden Nährboden, vor allem in Bouillon, gewachsen ist. Die Prüfung der Beweglichkeit ist bei der Prüfung einer verdächtigen Kultur unerläßlich, denn das typische Bacterium coli ist unbeweglich oder zeigt wenigstens eine äußerst träge Eigenbewegung.

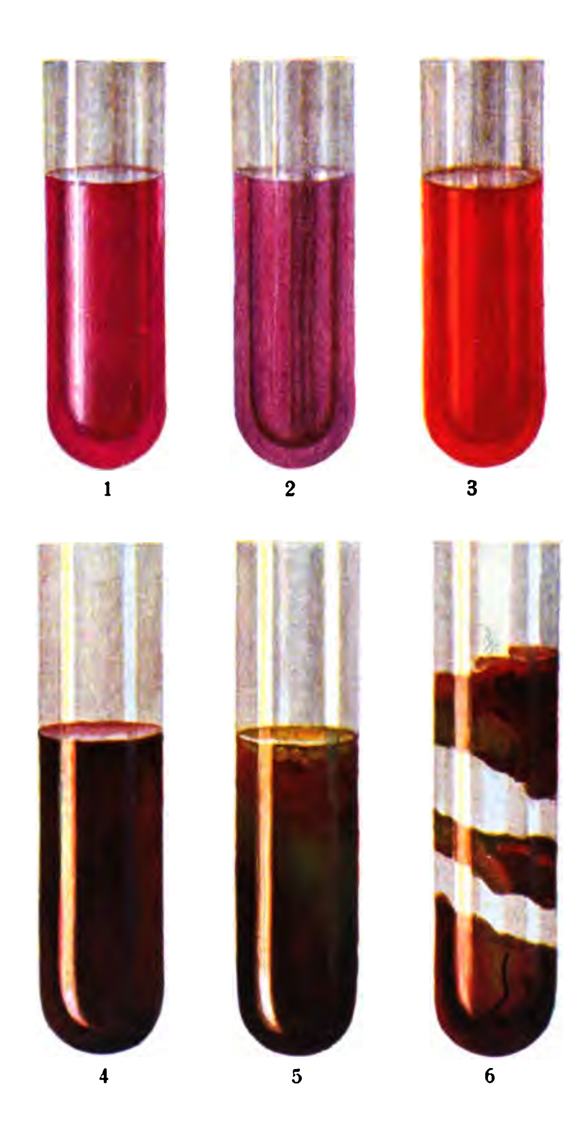
Kulturelles Verhalten.

Der Typhusbazillus entwickelt sich gut auf den meisten gebräuchlichen Nährböden, falls deren Reaktion nicht zu stark alkalisch oder zu stark saurer ist. Das Wachstum auf Agar bietet im Vergleich zu anderen, dem *Eberth-Gaffky*schen Bazillus ähnlichen Bakterien wenig Charakteristisches, die Oberflächenkolonien pflegen allerdings meist kleiner und zarter zu sein als gleichaltrige Kolonien des Bacterium coli commune. Auf der Oberfläche der Gelatineplatte wächst der Bazillus meist zu zarten, durchscheinenden Kolonien aus, die sogenannte „Weinblattform" zeigen. Sie bestehen aus einem dunkleren Zentrum, dem „Nabel", und einem durchsichtigen, außen gezackten oder wellenförmigen Rand, zu dem sich von der Mitte der Kolonie Blattrippen ähnliche Stränge hinziehen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Gelatinekolonien von der beschriebenen Form sind stets als typhusverdächtig anzusehen, immerhin aber ist dieses kulturelle Verhalten nicht absolut charakteristisch für Typhusbazillen, denn es kommt auch be anderen Bakterienarten mitunter zur Bildung derartiger Kolonien und andrerseits nehmen auch nicht alle oberflächlichen Typhuskolonien jene Form an. Es spielen hier auch geringe Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Nährbodens eine bedeutungsvolle Rolle.

Auf der Oberfläche der Kartoffel wächst der Bazillus unter Bildung eines zarten, unsichtbaren Häutchens, dessen man erst bei der Berührung mit der Platinnadel gewahr wird. Das Bacterium coli dagegen bildet einen grauen oder braunen, dicken Belag. Auch das Wachstum des Typhusbazillus auf der Kartoffel ist nicht immer gleichartig, sondern es kommen Kartoffelsorten vor, auf denen ein durchaus coliähnliches Wachstum eintritt; es handelt sich hier anscheinend um Sorten, deren Fleisch nicht die gewöhnliche, leicht saure, sondern eine alkalische Reaktion gibt. Bouillon wird durch das Wachstum des Typhusbazillus gleichmäßig getrübt.

Die übergroße Menge der speziell für die Typhusdiagnose empfohlenen Kulturmethoden kann hier nicht ausführlich besprochen werden, es seien vielmehr nur diejenigen unter ihnen erwähnt, die allerseits anerkannte differentialdiagnostische Merkmale gegenüber den dem Typhusbazillus nahestehenden Bakterienarten bieten. Dahin gehören:

1. Die Lackmusmolke nach *Petruschky* (s. Anhang). Die meisten Coli-Arten des Darmes rufen in dieser Molke beim Wachstum eine leichte, milchige Trübung und durch die Produktion von Säuren eine ziemlich intensive rote Färbung hervor, während der Typhusbazillus nur eine ganz geringe Verfärbung des violetten Tones in den roten bewirkt, die Molke sonst aber klar läßt (Taf. 21, *Fig. 1*). Wichtig ist namentlich, daß verschiedene Bakterienarten, die im Darme gesunder Menschen, aber auch speziell in Typhusstühlen häufig beobachtet werden, die sogenannten Alkalibildner (Bac. faecalis alcaligenes u. m. a.), mittelst Wachstums in Lackmusmolke leicht differenziert werden können. Diese Alkalibildner, die ebenso wie der Typhusbazillus außerordentlich lebhaft beweglich sind, färben die Lackmusmolke infolge der Produktion von Alkali stark blau. Wenn man das Verhalten eines typhusverdächtigen Bazillus in Lackmusmolke prüfen will, ist es stets notwendig, Kontrollen mit erwiesenermaßen echten Typhusstämmen und echten Bact. coli-Stämmen anzusetzen. Natürlich muß in alle Röhrchen möglichst die gleiche Menge Kulturmaterial eingesät werden. Den Ausfall der Reaktion soll man durch Vergleich mit



Obere Reihe: Verhalten des Typhusbazillus (1) und des Bact. coli comm. (3) in Lackmusmolke gegenüber einem unbeimpften Kontrollröhrchen (2).

Untere Reihe: Kulturen in Neutralrotagar: Der Typhusbazillus läßt den Nährboden unverändert (4). — Ein aus Wasser isolierter paratyphusähnlicher Bazillus hat Fluoreszenz verursacht (5). — Bact. coli comm. hat Fluoreszenz verursacht und Gas gebildet (6).



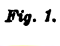
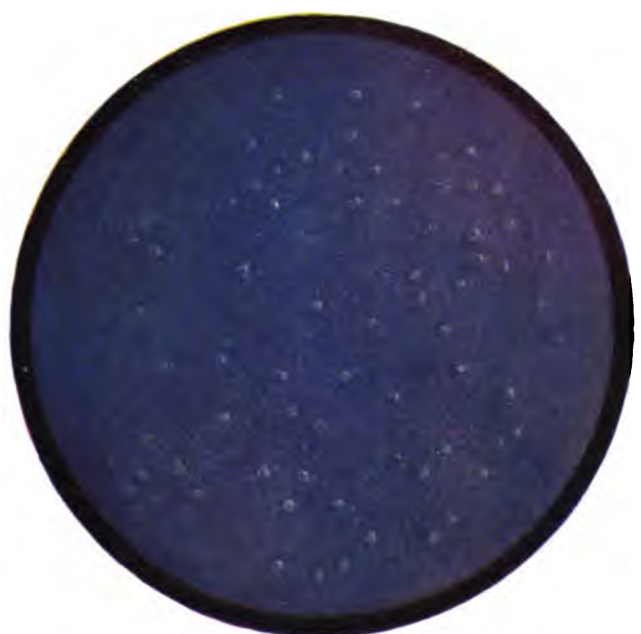
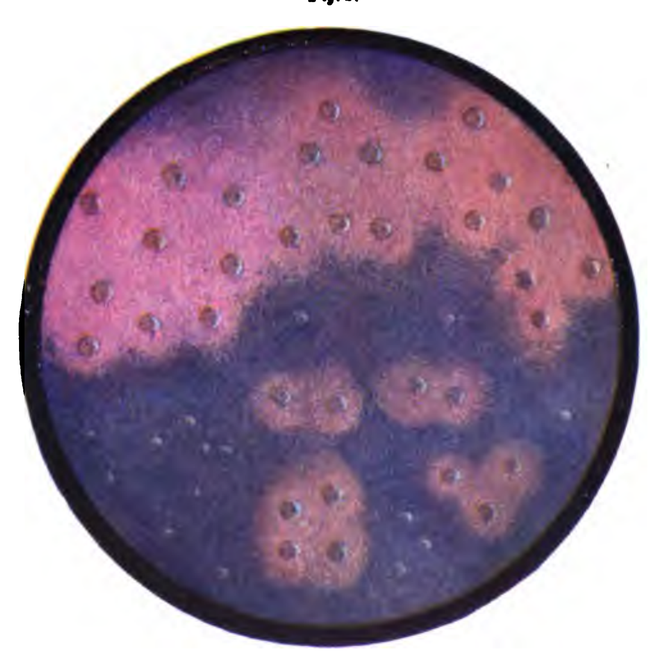


Fig. 1.



Kolonien des Typhusbazillus auf Lackmus-Milchzuckeragar.

Fig. 2.



Kolonien des Bact. col. commune (rot) und des Typhusbazillus (blau) auf Lackmus-Milchzuckeragar.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien.

einem unbeimpften Röhrchen, das gleichfalls im Brutschrank bei 37° C gehalten wurde, nach 24 Stunden, höchstens noch nach 48 Stunden prüfen, weil in späterer Zeit vielfach wieder eine Änderung des Farbentones („Umschlagen" der Reaktion) eintritt, die durch Zersetzung bedingt wird.

2. Die Gärungsprobe. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bildet der Typhusbazillus selbst nach mehrtägigem Wachstum kein Gas, während die meisten Coliarten in solchen schon nach 24stündigem Wachstum eine intensive Gasentwicklung herbeiführen. Am deutlichsten tritt der Ausfall dieser Probe bei Verwendung 2proz. Traubenzuckerbouillon in Gärungskölbchen in Erscheinung.

3. Indolbildung. Beim Wachstum in Bouillon oder Peptonlösung bilden die Typhusbazillen selbst nach mehrtägigem Wachstum keine Spur von Indol, während fast alle Colistämme Indol erzeugen. Man prüft eine Kultur auf Indol in der Weise, daß man zu einem Röhrchen von 10 *ccm* Inhalt $^1/_2$—1 *ccm* einer 0·02proz. Kaliumnitritlösung und nach Durchschütteln der Flüssigkeit einige Tropfen chemisch reiner, konzentrierter Schwefelsäure zufügt. Noch empfindlicher ist das von *Ehrlich* angegebene folgende Verfahren: man setzt zu 10 *ccm* flüssiger Kultur zunächst 5 *ccm* einer Lösung, die 4 *g* Paradimethylamidobenzaldehyd und 380 *g* 96proz. Alkohol enthält, dann 5 *ccm* einer gesättigten wässrigen Lösung von Kaliumpersulfat und schüttelt gut durch. Ist Indol vorhanden, so färbt sich die Flüssigkeit rot. Oft ist diese Rotfärbung sehr schwach; man kann sie dadurch deutlicher machen, daß man den sich bildenden roten Farbstoff, das Nitrosoindol, durch Amylalkohol ausschüttelt.

4. Wachstum in Milch. In Milch vermehrt sich der Typhusbazillus nur sehr langsam. Er ruft in ihr keine Gerinnung hervor, während die meisten Coliarten schon nach 24—48 Stunden Koagulation bewirken.

5. Neutralrotagar nach *Rothberger*, modifiziert nach *Scheffler* (s. Anhang), der sich wegen der sinnfälligen Unterschiede, die schon nach 24stündigem Wachstum zwischen Typhusbazillus und einer großen Anzahl typhusähnlicher Bakterien deutlich ausgesprochen sind, überall eingebürgert hat. Wenn man in Röhrchen mit diesem Nährboden, der flüssig gemacht und auf etwa 40° C wieder abgekühlt ist, Typhusbazillen einsät und gleichmäßig verteilt, so verändern diese während eines 24stündigen Wachstums die Farbe des Agars nicht, während Bacterium coli und der Typus B des Paratyphusbazillus Entfärbung und Fluoreszenz bewirken und außerdem durch Gasbildung die Agarsäule zersprengen (Taf. 21, *Fig. 4 u. 6*). Auch dieser Nährboden ermöglicht jedoch nicht die Unterscheidung des Typhusbazillus von allen anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe; der Bacillus faecalis alcaligenes, der Ruhrbazillus u. a. m. wachsen auf ihm ebenso wie der *Eberth-Gaffky*sche Bazillus.

6. Lackmus-Milchzucker-Agar nach *v. Drigalski* und *Conradi* (s. Anhang), der ausschließlich in Form von Platten verwendet und durch Verreiben des Untersuchungsmaterials auf deren Oberfläche beimpft wird. Wenn man auf diesem Nährboden durch fraktionierte Aussaat isolierte Kolonien der einzelnen Bakterienarten erzielt hat, so bieten sich schon nach 12—24 Stunden folgende Unterschiede: Die Kolonien der gewöhnlichen Coliarten haben infolge der Säurebildung in ihrer Umgebung den blauen Nährboden deutlich gerötet (Taf. 22, *Fig. 2*), die Kolonien des Typhusbazillus dagegen, die außerdem in der Regel zarter und durchscheinender, meist auch kleiner sind als die Colikolonien,

haben die Farbe des Agars unverändert gelassen (Taf. 22, *Fig. 1*). Wenngleich nun jedoch auch andere Bakterienarten, beispielsweise der Bac. faecalis alcaligenes, der Proteusbazillus u. a. m., auf derartigen Platten ebenso wachsen wie der Typhusbazillus, so ist doch für die praktische Typhusdiagnostik schon viel gewonnen, wenn man aus dem Bakteriengemisch schnell und sicher die Colikolonien ausschalten kann. Der Lackmus-Milchzucker-Agar erfreut sich daher mit Recht einer großen Beliebtheit. Der Kristallviolettzusatz wurde diesem Nährboden gegeben, um dadurch ein Zurückdrängen der gewöhnlichen Faezesbakterien zu bewirken und somit eine Überwucherung des Typhusbazillus, der durch das Kristallviolett nicht wesentlich geschädigt wird, zu verhüten.

7. Lackmus-Nutrose-Milchzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang) wird durch den Typhusbazillus nicht verändert, während eine große Anzahl typhusähnlicher Bakterien in ihr Säurebildung, eventuell auch Koagulation des Nutrose-Kaseins hervorruft.

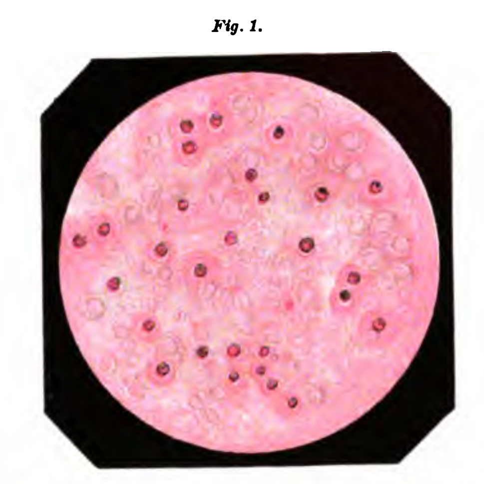
8. In Lackmus-Nutrose-Traubenzucker-Lösung nach *Barsiekow* (s. Anhang) ruft dagegen auch der Typhusbazillus Säurebildung und Koagulation hervor.

9. Auf Fuchsin-Agar nach *Endo* (s. Anhang) wächst der Typhusbazillus und ebenso allerdings eine große Anzahl ihm nahestehender Arten farblos, während die Kolonien des Bacterium coli commune sich durch einen roten Hof und die leuchtend rote Färbung ihres Zentrums sofort deutlich erkennen lassen (Taf. 23, *Fig. 1*). Für die praktische Typhusdiagnose ist dieser Nährboden sehr zu empfehlen. Er ist nicht unwesentlich billiger als der Lackmus-Milchzuckeragar und sehr viel leichter herzustellen. Das Auffinden der Typhuskeime auf ihm ist nicht so ermüdend, weil weniger Faezeskeime wachsen als auf den Blauplatten. Ein weiterer Vorteil ist der, daß eine sichere und schnelle Erkennung der Typhuskolonien hier auch bei künstlichem Licht möglich ist.

Wenn wir nun die Leistungsfähigkeit der einzelnen soeben besprochenen kulturellen Differenzierungsmittel näher betrachten, so ist zu bedenken, daß keines von ihnen, für sich allein genommen, maßgebend für die Diagnose sein kann. Die typischen Colibakterien lassen sich zwar leicht von Typhusbazillen trennen, aber es gelingt dies nicht bei einer sehr großen Anzahl atypischer Varietäten jener großen Bakteriengruppe. Die einzelnen Formen dieser „typhusähnlichen“ Bakterien, die uns namentlich bei Stuhluntersuchungen überall begegnen, haben bald dieses, bald jenes Kennzeichen mit dem Typhusbazillus gemeinsam und stehen in bezug auf ihre chemischen Wirkungen und ihre morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten in allen nur denkbaren Kombinationen zwischen letzterem und dem typischen Bact. coli commune. Es muß also zu einer einwandfreien kulturellen Differenzierung eine größere Zahl von Proben herangezogen werden, deren jeder einzelner immer nur insofern eine Bedeutung zukommt, als ihr Nichtbestehen die Diagnose „Typhusbazillus“ ausschließt, ihr positiver Ausfall jedoch für sich allein niemals zu einem bejahenden Urteil berechtigt.

Wenn wir nochmals diejenigen Anforderungen kurz zusammenstellen wollen, die eine Typhuskultur unbedingt erfüllen muß und die für die Stellung einer kulturellen Differentialdiagnose heute wohl allgemein anerkannt sind, so wären dies folgende: Der Typhusbazillus soll 1. eine größere Zahl peritricher Geißeln besitzen und in gut zusagenden Nähr-

Fig. 1.



Typhus- und Coli-Kolonien auf *Endo*schem Fuchsinagar.

Fig. 2.



Typhusbazillen in einem Milzschnitt.

medien lebhaft beweglich sein; 2. er soll sich nach *Gram* entfärben und darf 3. in Peptonwasser oder Bouillon kein Indol, 4. in Traubenzuckerbouillon kein Gas bilden; 5. Lackmusmolke soll er nur in geringem Grade röten und nicht wesentlich trüben; 6. Stichkulturen in Neutralrotagar sollen die Farbe des Nährbodens nicht verändern; 7. die Oberflächenkolonien auf Lackmus-Milchzuckeragar müssen ziemlich klar durchscheinende, tautropfenähnliche Gebilde darstellen, die, an sich farblos, die blaue Farbe des Agars in ihrer Umgebung unverändert lassen; 8. in Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung soll Säurebildung und Gerinnung, in Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung keine Veränderung eintreten; 9. das Verhalten der verdächtigen Kultur auf Gelatine und auf der Kartoffel wird zweckmäßig mit demjenigen einer als einwandfrei bekannten Kontrolltyphuskultur verglichen, was übrigens stets auch für die Anstellung der anderen erwähnten Proben empfehlenswert ist.

Als Ergänzung der kulturellen Differenzierung und gleichsam als Schlußstein der Diagnose sind zur einwandfreien Identifizierung einer verdächtigen Kultur stets die spezifischen Immunitätsreaktionen anzustellen, und zwar in der gleichen Weise, wie es früher im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik“ beschrieben wurde, sowohl die spezifische Agglutination, als auch der *Pfeiffer*sche Versuch. Wir werden hierauf später zurückkommen.

Resistenz.

Außerhalb des menschlichen Körpers vermag sich der Typhusbazillus unter Umständen längere Zeit lebensfähig zu erhalten, besonders wenn er vor Licht und Austrocknung geschützt ist. Gegen Desinfektionsmittel ist er ziemlich widerstandsfähig, 1prom. Sublimat- und 5proz. Karbollösung müssen etwa $^1/_2$ Stunde einwirken, um eine sichere Abtötung zu garantieren. Auch gegen hohe Temperaturen ist die Resistenz ziemlich groß, man muß Kulturaufschwemmungen mindestens 1 Stunde auf 60° erhitzen, wenn eine Vernichtung der Bakterien erreicht werden soll. Kälte dagegen verträgt der Typusbazillus gut, in Eis hält er sich mehrere Monate in infektionsfähigem Zustande. Im Wasser geht er verhältnismäßig schnell zugrunde, offenbar aus Mangel an Nährstoffen und infolge der Konkurrenz der Wasserbakterien, im Schlamm von Brunnen und Teichen aber ist die Möglichkeit eines Fortlebens häufig wohl für längere Zeit gegeben.

Tierpathogenität.

Die Pathogenität der Typhusbazillen für Versuchstiere ist ziemlich gering. Durch die dem natürlichen, beim Menschen vorkommenden Infektionsmodus entsprechende Infektion per os ist es bisher nicht gelungen, Tiere mit Typhus zu infizieren. Auch der anderweitigen experimentellen Infektion setzen die meisten Versuchstiere einen nicht unbeträchtlichen Widerstand entgegen. So gelingt es vom subkutanen Gewebe aus in der Regel erst bei Anwendung sehr großer Bakterienmengen, bei Versuchstieren eine krankmachende oder tödliche Wirkung hervorzurufen. Aber immerhin vermögen sich die Typhusbazillen im Tierkörper, wenn auch nur in beschränktem Grade, zu vermehren und sind somit als pathogen auch für Tiere zu bezeichnen. Ebenso wie bei der menschlichen Typhuserkrankung die beim Zerfall der Typhusbazillen im Körper freiwerdenden Gifte das Krankheitsbild bedingen, erfolgt auch die Erkrankung und der Tod der Versuchstiere wesentlich durch Vergiftung mit Endotoxinen.

Virulenz. Die Virulenz der einzelnen aus dem typhuskranken Menschen oder der Typhusleiche frisch isolierten Typhuskulturen ist großen Schwankungen unterworfen. Als die geeignetste Tierart für die Virulenzbestimmung ist das Meerschweinchen anzusehen, als die geeignetste Infektionsart die intraperitoneale Injektion. Als Durchschnittswert der Virulenz kann angenommen werden, daß $^1/_{10}$ Öse 18stündiger Agarkulturmasse Meerschweinchen innerhalb 12—24 Stunden bei intraperitonealer Einverleibung zu töten vermag. Es gibt aber einerseits Stämme, deren dosis letalis minima erst bei $^1/_4$—$^1/_2$ Öse liegt, und andrerseits solche, die schon bei Injektion von $^1/_{100}$ Öse tödlich wirken. Wenn die dosis letalis minima überschritten ist, findet eine starke Vermehrung der Typhusbazillen im Peritonealsaft der Tiere statt. In das Blut dringen sie nur dann in größeren Mengen ein, wenn der Prozeß zum Tode führt, sie sind dann bei den gestorbenen Tieren, außer im Peritonealsekret, im Blute und in den Organen durch Kultur und mikroskopisches Präparat nachzuweisen.

Giftbildung. Die Giftstoffe der Typhusbazillen sind in den Bakterienleibern enthalten und verhalten sich wie die Endotoxine der Choleravibrionen. Extrazelluläre Gifte, die ähnlich wie das Diphtheriegift sezerniert werden und in die Kulturfiltrate übertreten, lassen sich in nennenswerten Mengen nicht nachweisen.

Über Typhustoxine, denen ein antigener Charakter zugesprochen werden mußte, haben namentlich *Chantemesse, Besredka, Mac Fadyen, Kraus* und *v. Stenitzer, Gottstein* und *Matthes* sowie *Lüdke* berichtet. Sie werden aus großen Bakterienmassen teils durch Verreiben in flüssiger Luft *(Mac Fadyen)*, teils unter Verwendung besonders geeigneter Stämme und Nährböden aus Kulturfiltraten *(Kraus* und *v. Stenitzer)* oder durch Pepsin-Salzsäuredigestion gewonnen, sind nach den Angaben der Autoren sehr labil und nehmen bei Licht- und Luftzutritt in flüssigem Zustand schnell an Wirksamkeit ab. Die Giftausbeute ist sehr gering, man hat sie nicht derart in der Hand, wie z. B. die Gewinnung eines Diphtherie- oder Tetanusgiftes. Im Tierversuch wirken diese Gifte ziemlich unregelmäßig toxisch. Durch subkutane, intramuskuläre oder auch intravenöse Vorbehandlung können größere Tiere, namentlich Ziegen, gegen sie immunisiert werden, deren Serum dann neben bakteriolytischen auch spezifisch antitoxische Eigenschaften aufweist. Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Eigenschaften der von ihnen gewonnenen Typhustoxine weichen vorläufig noch so erheblich voneinander ab, daß endgültige Ergebnisse in dieser Frage erst von weiteren planmäßigen Untersuchungen erwartet werden können.

Pathogenese des Abdominaltyphus. Unsere Anschauungen über die Pathogenese des Abdominaltyphus haben sich im letzten Dezennium wesentlich geändert. Während man früher annahm, daß der Typhus ähnlich wie die Cholera ausschließlich eine Darmkrankheit sei, wissen wir dank den durch *Schottmüller, Castellani, Neufeld* u. a. verfeinerten Methoden der bakteriologischen Blutuntersuchung heute, das wir es mit einer Bakteriämie zu tun haben.

Die Eintrittspforte des Erregers bildet der Verdauungstraktus, speziell dessen lymphatischer Apparat. In der Regel werden die lymphatischen Gewebe des Darmkanals, besonders des Dünndarmes, die von der Mundhöhle aus abwärts wandernden Typhusbazillen aufnehmen.

Es muß aber nach den Untersuchungen *v. Drigalskis*, der etwa 40% aller Typhusfälle mit einer Angina beginnen sah und Typhusbazillen auf und in den Mandeln sehr häufig nachweisen konnte, angenommen werden, daß nicht selten auch schon die Tonsillen die Stätte der ersten Ansiedlung sind. Von den lymphatischen Apparaten des Verdauungstraktus aus gelangen die Bazillen in das Blut und werden durch dieses im ganzen Körper verbreitet. Eine Vermehrung findet im Blute selbst offenbar nicht statt. Die günstigsten Bedingungen zu ihrer Vermehrung finden die Typhusbazillen außer in den genannten lymphatischen Geweben in den Mesenterialdrüsen, in der Milz und im Knochenmark, von wo aus die neugebildeten Bazillen immer wieder in das zirkulierende Blut aufgenommen und durch dieses in sämtliche Organe verschleppt werden. Die Ausscheidung aus dem Körper kann daher auch auf verschiedenen Wegen erfolgen. Nicht nur die Darmentleerungen kommen hier in Betracht, sondern auch durch die Nieren, die Respirationsschleimhäute, durch etwaige Eiterherde usw. können die Typhusbazillen ausgeschieden werden.

Fundorte der Erreger. Blut.

Wenn wir nun auf die Fundorte des Typhusbazillus während der Krankheit etwas näher eingehen, so bietet uns für die Frühdiagnose das zirkulierende Blut die besten Aussichten, den Erreger nachzuweisen. Bei Anwendung des Galle-Anreicherungsverfahrens (s. S. 255) gelingt es nach den Untersuchungen von *Brion* und *Kayser* in der 1. Krankheitswoche in 100% aller Fälle, die Diagnose durch die Blutkultur zu sichern. Von der 2. Krankheitswoche an nehmen die positiven Blutbefunde an Häufigkeit ab, in der 2. Woche beliefen sie sich auf 58%, in der 3.—5. Woche auf etwa 40% der untersuchten Fälle. *Conradi* ist der Nachweis von Typhusbazillen im Blut bei 2 Fällen noch in der Rekonvaleszenz gelungen, ein Beweis dafür, daß auch in späteren Stadien gelegentlich eine Ausscheidung der in Knochenmark, Milz und etwaigen anderen Depots zurückgehaltenen Erreger erfolgen kann. Die Menge der im Blute vorhandenen Typhusbazillen, die bei der Aussaat in Agar nach der Methode *Schottmüllers* festgestellt werden kann, ist übrigens nicht etwa prognostisch verwertbar, wie dies mehrfach behauptet wurde; sie geht mit der Schwere der Erkrankung keineswegs parallel und ist offenbar auch zeitlich nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen.

Verdauungstraktus.

Aus den Blutkapillaren treten die Typhusbazillen häufig aus, vermehren sich in den Körpergeweben und bilden dann kleine nekrotische Herde, in denen sie, in Nestern zusammenliegend, durch Schnittpräparate leicht gefunden werden (Taf. **23**, *Fig. 2*). So sind Typhusbazillen kulturell nachgewiesen worden in der Muskulatur des Herzens, im Uterus, in der gesund erscheinenden Lunge, in den Nieren usw. Auch in der Zerebrospinalflüssigkeit, in Ovarialzysten usw. sind sie gefunden worden. Derartige metastatische Herde stellen auch die Roseolaflecke der Haut dar. Die Typhusbazillen sind also nicht im Blute der Roseolen zu suchen, sondern in ihrem Gewebssaft. Die Hyperämie der Roseolaflecke ist als eine sekundäre, durch den Reiz der Bakterien bedingte aufzufassen.

Über das Vorkommen der Typhusbazillen im Verdauungstraktus des erkrankten Menschen haben systematische Untersuchungen von *Jürgens* und *v. Drigalski* bemerkenswerte Befunde ergeben. Von diesen wurde an einem größeren Sektionsmaterial festgestellt, daß sich die

Typhusbazillen bei frischen Fällen im Rectum hinauf bis zum Cöcum spärlich oder gar nicht, im unteren Ileum in mäßigen, im oberen Ileum in reichlichen Mengen, im Jejunum sehr reichlich und im oberen Duodenum fast stets in Reinkultur finden. Auch auf der Schleimhaut des Magens wurden die Erreger der Krankheit häufig nachgewiesen, oft auch in der Speiseröhre und auf der Zunge. Die Mesenterialdrüsen enthielten stets große Mengen der Bazillen.

Aus dieser auffälligen Verteilung der Typhusbazillen im Darmrohr geht mit Sicherheit hervor, daß sie sich im Darm nicht vermehren, sondern daß es sich bei den Befunden in den Faezes stets um die Ausscheidung von Bazillen handelt, die in den Körpergeweben entstanden sind.

In das Darmrohr gelangen die Typhusbazillen auf verschiedenem Wege. Als besonders wichtig ist durch die neueren Untersuchungen die Ausscheidung durch die Galle erkannt worden. In der Galle werden die Bazillen sehr regelmäßig angetroffen, und zwar in allen Stadien der Krankheit. *Forster* und *Kayser* fanden sie bei 17 Typhussektionen 16mal, *Thomas* unter 8 Fällen 7mal usw. In einem Falle gelang der Nachweis schon in der ersten Hälfte der 1. Krankheitswoche. Daß es sich hier um eine Ausscheidung aus dem Blute handelt und nicht etwa um eine Einwanderung aus dem Darm in die Gallenblase, geht deutlich aus den Versuchen von *Dörr* sowie *Forster* und *Kayser* hervor, in denen intravenös injizierte Typhusbazillen sehr schnell und konstant in der Galle auftraten. Durch die Ausscheidung seitens der Galle wird also der regelmäßige massenhafte Befund der Bazillen im Duodenum leicht erklärt. Die Bedeutung der Gallenblase als Ort langdauernder Ansiedlung der Erreger wird auch bei der Besprechung der Epidemiologie noch zu erörtern sein.

Außerdem aber werden den Darmentleerungen Typhusbazillen beigemengt beim Zerfall der Darmgeschwüre, die sich aus den markigen Infiltrationen der *Peyer*schen Plaques bilden (Taf. 24). Wenn sich die Schorfe dieser Geschwüre abstoßen, was meist in der 3. Krankheitswoche der Fall zu sein pflegt, dann kann man mitunter in den Faezes eitrige Beimengungen feststellen, die große Mengen von Typhusbazillen enthalten.

Die Aussichten, Typhusbazillen in den Darmentleerungen kulturell nachzuweisen, sind im allgemeinen deshalb wenig günstig, weil uns die so reiche und vielgestaltige Flora des Darminhaltes das Auffinden bestimmter Arten sehr erschwert. Die Ausscheidung der *Gaffky-Eberth*schen Bazillen durch die Faezes erfolgt sehr ungleichmäßig und, wie wir sahen, geht offenbar ein großer Teil der im Duodenum noch nachweisbaren Bazillen auf seinem weiteren Durchtritt durch den Darmkanal infolge der antagonistischen Wirkung der Darmbakterien zugrunde. Die Ausscheidung mit der Galle erfolgt zudem schubweise. Wenn man nun bedenkt, wie verschwindend geringe Mengen der Faezes wir nur — mangels eines der Peptonwassermethode bei Cholera analogen Anreicherungsverfahrens — verarbeiten, so ist der große Prozentsatz der negativen Stuhluntersuchungen, den auch der geübte Untersucher bei zweifelsfreien Typhusfällen erhält, nicht verwunderlich.

Die Aussichten auf ein positives Ergebnis der Stuhluntersuchung sind nun aber trotzdem, ebenso wie es für die Blutkultur geschildert



Dünndarm mit Typhusgeschwüren.

daß die Typhusbazillen in latentem Zustande sich lange Zeit im Organismus virulent halten können. Am häufigsten werden posttyphöse Abszesse beobachtet im Knochenmark und im Periost, ferner in den Meningen, im Hoden und Nebenhoden, in den Ovarien, in der Schilddrüse, nicht selten auch in der Muskulatur und im Unterhautzellgewebe.

Ob der Typhusbazillus für sich allein als Eitererreger gelten kann oder ob es zum Zustandekommen posttyphöser Abszesse der Mitwirkung anderer pyogener Mikroorganismen bedarf, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Jedenfalls ist der Typhusbazillus wiederholt als alleiniger Mikrobe aus posttyphösen Eiterherden isoliert worden; die vielfach vertretene Ansicht, daß in solchen Fällen pyogene Kokken die primären Erreger gewesen, dann aber abgestorben seien, ist nicht bewiesen. Auch gelingt es im Tierversuch unschwer, mit Reinkulturen von Typhusbazillen Eiterungen hervorzurufen. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß bei allen derartigen Krankheitsformen dem Typhusbazillus eine ätiologische Bedeutung zukommt. Vielfach bereitet er nur den Boden vor für das Eindringen anderer Infektionserreger, die dann zu Sekundäraffektionen Veranlassung geben.

Port hat bei 1018 in der Literatur aufgeführten Typhusfällen 38mal Mischinfektionen mit anderen Mikroorganismen, namentlich Streptokokken und Staphylokokken, die teils Allgemeinerkrankungen bedingt hatten, teils in Eiterherden zusammen mit Typhusbazillen vorkamen, aufgezählt gefunden. Er kommt auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und der Beobachtungen von *Wassermann, Petruschky, Lenhartz, Romberg* u. a. zu der Schlußfolgerung, daß exzessiv hohe Temperaturen, Ikterus, Hämorrhagien, Schüttelfrost und hohe Leukozytenzahlen des Blutes für eine Mischinfektion sprechen und eine Untersuchung des Blutes auf Streptokokken und Staphylokokken mittelst Kultur in Bouillon notwendig machen.

Bakteriologische Diagnose.

Für die bakteriologische Diagnose ist die Kenntnis der Fundorte des Erregers im kranken Menschen von besonderer Wichtigkeit. Nachdem wir diese bei der Besprechung der Pathogenese geschildert und auch die für die Entnahme des jeweiligen Untersuchungsmaterials günstigsten Stadien der Krankheit kennen gelernt haben, wären noch die anzuwendenden Methoden kurz zu besprechen.

Kulturelle Untersuchung des Blutes.

Die kulturelle Untersuchung des Blutes kann derart vorgenommen werden, daß man etwa 2—3 *ccm* Blut, die man am zweckmäßigsten durch aseptische Venenpunktion gewinnt, in größere Mengen Bouillon verbringt oder aber in verflüssigten Agar von etwa 45° C, der dann sogleich zu Platten ausgegossen wird. Hierbei soll durch sofortige Verdünnung die bakterizide Eigenschaft des extravasalen Blutes ausgeschaltet werden. Diese mit Blut beschickten Nährböden werden in den 37°-Brutschrank gestellt. Die Platten werden nach 12—18 Stunden, falls Typhusbazillen in genügender Menge vorhanden waren, oberflächliche Kolonien aufweisen, die sich in der üblichen Weise leicht identifizieren lassen. Die Plattenmethode hat den Vorteil, daß sie eine Zählung oder Schätzung der im Blute kreisenden Erreger gestattet. Die Einsaat in Bouillon dagegen ermöglicht eine Anreicherung, durch die auch wenige Typhusbazillen leichter nachweisbar sind. Aus der Bouillonvorkultur sind in diesem Falle nach 12stündiger und eventuell 24stündiger Bebrütung

Ausstriche auf Lackmus-Milchzuckeragar oder Fuchsinagar anzulegen, die dann nach der Beschaffenheit der Kolonien den Ausfall der Untersuchung leichter erkennen lassen.

In neuerer Zeit hat sich besonders die Einsaat des Blutes in Galle bewährt. Durch die Untersuchungen von *Kayser* und *Conradi* wissen wir, daß sterile Rindergalle ein vorzüglicher Nährboden für Typhusbazillen ist und sich besonders auch dadurch, daß sie eine Gerinnung des Blutes verhindert, zur Vorkultur eignet. Die besten Resultate werden erzielt, wenn man 1—2·5 *ccm* Blut direkt in ein Röhrchen mit 5 *ccm* Galle einlaufen läßt — derartige Typhus-Galleröhrchen werden durch *F. Merck*-Darmstadt und *F. & M. Lautenschläger*-Berlin versandfähig in den Handel gebracht —, aber auch geringere Mengen Blut, die sich bei Verweigerung einer Venenpunktion aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe erhalten lassen, geben oft ein positives Resultat. Aus den Galleröhrchen werden nach 12stündiger Bebrütung in der üblichen Weise Platten angelegt. Kommen auf diesen Typhuskolonien nicht zur Entwicklung, so ist es notwendig, nach i. g. 24-, eventuell auch nach 48stündigem Verweilen der Galleröhrchen im Brutschrank nochmals Plattenaussaaten vorzunehmen, denn mitunter ist eine genügende Anreicherung erst um diese Zeit erreicht. Daß die Erfolge der auf diese Weise vorgenommenen Blutkultur ausgezeichnet sind, wurde bereits erwähnt.

Müller und *Gräf* zeigten, daß auch die kulturelle Untersuchung des Blutkuchens, der sich aus den zur Ausführung der *Gruber-Widal*schen Reaktion eingesandten Blutproben abscheidet, sehr häufig positive Ergebnisse liefert. Sie empfehlen, ihn zu zerquetschen und zur Aussaat auf Serien von Lackmus-Milchzucker-Agarplatten zu benutzen. Noch besser werden zweifellos die Aussichten, aus dem Blutkuchen Typhusbazillen zu isolieren, wenn man diesen zwecks Anreicherung etwaiger spärlicher Bazillen in Galleröhrchen verbringt. Es empfiehlt sich demnach, die Blutkuchen, die sonst achtlos fortgeworfen werden, stets auf diese Weise weiter zu verarbeiten. Man wird dadurch in manchen Fällen eine Kultur des Erregers erhalten, in denen anderes Untersuchungsmaterial nicht zur Verfügung steht und in denen möglicherweise auch die Agglutinationsreaktion des Blutserums negativ ausfällt.

Untersuchung der Roseolen.

In analoger Weise, wie die Untersuchung des Blutes, wird auch die des Roseolen-Gewebssaftes vorgenommen. Nach Desinfektion des Operationsgebietes wird unter tunlichster Vermeidung stärkerer Blutung mit einem scharfen Löffel der Gewebssaft ausgeschabt und sofort in Bouillonröhrchen oder Galleröhrchen verbracht. Wenn man auf diese Weise mehrere, möglichst frisch entstandene Roseolen (in den älteren sterben die Bazillen allmählich ab) untersucht, so kann man nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren auf etwa 80—90% positiver Erfolge rechnen.

Faezesuntersuchung.

Für die Isolierung von Typhusbazillen aus Faezes sind unzählige Methoden und spezielle Nährböden empfohlen worden, die alle darauf hinausgingen, dem Typhusbazillus besonders gute Wachstums- und Vermehrungsbedingungen zu bieten, die zahlreichen Arten der gewöhnlichen Faezesbakterien aber in ihrer Entwicklung zu schädigen. Alle diese Nährböden, die hier nicht näher beschrieben werden sollen, haben die auf

sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt, sie wirken auf den Typhusbazillus meist ebenso entwicklungshemmend wie auf die Darmbakterien. Wir besitzen kein Verfahren, das uns eine elektive Anreicherung von Typhusbazillen aus einem Bakteriengemisch ermöglicht, so wie dies das Peptonwasserverfahren für die Choleravibrionen tut. Es kann bei allen bis jetzt empfohlenen Kulturverfahren nur ein minimaler Bruchteil der Entleerungen untersucht werden und durch diese Tatsache ist auch den besten Methoden ihre natürliche Grenze gezogen. Zweifellos hat ein Teil der empfohlenen Verfahren große Vorzüge, namentlich für den, der auf sie speziell eingearbeitet ist, aber es kommt bei der Untersuchung der Typhusentleerungen viel weniger auf die Art des zu verwendenden Nährbodens, als vielmehr auf große Übung und sachverständige Ausführung der Untersuchungen an und auf große Ausdauer.

Besonders erwähnt seien hier nur einige Untersuchungsmethoden, die sich in neuerer Zeit für den Nachweis von spärlichen Typhusbazillen in Faezes besonders bewährt haben.

Lentz und *Tietz* haben gezeigt, daß in solchen Fällen eine Vorkultur auf Malachitgrünagar (s. Anhang) die Aussichten auf ein positives Ergebnis wesentlich erhöht. Durch das Malachitgrün wird eine Wachstumshemmung der gewöhnlichen Colibakterien und anderer Faezesbakterien bewirkt. Nach 16—20stündigem Wachstum werden die Platten dieses Nährbodens, die oberflächlich mit den Stuhlproben beschickt wurden, mit etwa 10 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung übergossen und der Kulturrasen nach 2 Minuten durch vorsichtiges Schwenken vom Nährboden abgeschwemmt. Dabei lösen sich die lockeren Typhus- (und ebenso Paratyphus-) Kolonien auf, während die dicken Colikolonien sich höchstens in toto ablösen und in der Flüssigkeit der nunmehr möglichst schräg gestellten Platte alsbald zu Boden sinken. Von der Oberfläche der Aufschwemmung werden dann Lackmus-Milchzucker-Agarplatten angelegt.

Padlewski hatte gute Erfolge mit einem Malachitgrünagar, dem er Galle zusetzte (s. Anhang). Auf diesem fast farblosen Nährboden erscheinen die Typhuskolonien farblos und feingekörnt, mit gekerbten Rändern und feinen Furchen, während die Colikolonien undurchsichtig, grobkörnig und intensiv grün aussehen und glatte Ränder und keine Furchen aufweisen.

Conradi hat einen Brillantgrün-Pikrinsäureagar (s. Anhang) empfohlen, der ebenfalls die größte Zahl der Konkurrenzbakterien ausschaltet, die Typhus- und Paratyphusbazillen aber in üppiger Weise und ziemlich charakteristischer Form sich entwickeln läßt, ohne daß ihre Agglutinabilität leidet. Von den Coliarten vermögen nur einige wenige sich auf diesem Nährboden zu entwickeln, dagegen wachsen die Proteus- und Alkaligenesarten, wenn sie in größerer Menge in dem untersuchten Stuhl vorhanden sind, mitunter so üppig, daß sie die Platten völlig überwuchern. Es empfiehlt sich daher die Verwendung der Brillantgrünplatten besonders neben dem Gebrauch anderer Nährböden, speziell des Malachitgrün- und Fuchsinagars.

Die soeben kurz geschilderten Verfahren haben sich, wie aus den Berichten der im Südwesten Deutschlands zum Zwecke einer wirksamen Bekämpfung des Typhus eingerichteten Untersuchungsanstalten hervor-

geht, durchaus bewährt und den Prozentsatz der positiven Stuhluntersuchungen nicht unwesentlich erhöht. Immerhin ist aber das Gelingen des Typhusbazillennachweises von einer peinlich genauen Herstellung der Nährböden und sogar von der Güte der zu verwendenden Chemikalien im hohen Grade abhängig. Ihre Anwendung wird daher vorwiegend für Laboratorien in Frage kommen, in denen Typhus- und Paratyphusuntersuchungen häufig und in großer Zahl auszuführen sind.

Wenn der zu untersuchende Stuhl Schleimflöckchen enthält, die als Produkt der erkrankten Darmschleimhaut angesehen werden können, so wird man diese heraussuchen und nach mehrmaligen Waschungen in steriler physiologischer Kochsalzlösung, durch welche die anhaftenden Faezesbakterien nach Möglichkeit entfernt werden sollen, zur Aussaat benutzen. Sonst werden kleinste Mengen der diarrhoischen Entleerungen oder — wenn es sich um geformte Kotballen handelt — der mit Bouillon hergestellten Verdünnungen durch Oberflächenaussaat auf einer oder mehreren Serien der Spezial-Agarnährböden gleichmäßig verteilt. Nach 18—24stündigem Wachstum werden zunächst verdächtige isolierte Kolonien herausgesucht und diese mit Hilfe der bereits beschriebenen „orientierenden Agglutinationsprobe" geprüft. Nach Anlegung von Reinkulturen aus dem Rest solcher Kolonien, die eine positive Agglutination zeigten, werden dann am nächsten Tage die oben besprochenen differentialdiagnostischen kulturellen Untersuchungen und die quantitative Agglutinationsprobe angesetzt.

Harnuntersuchung. Die Untersuchung des Harns auf Typhusbazillen bietet keine Schwierigkeiten. Er wird in der gewönlichen Weise oberflächlich auf Serien von Agarplatten ausgestrichen.

Wasseruntersuchung. Wenn wir hier noch kurz die Untersuchung von Wasserproben auf Typhusbazillen erörtern, so bietet diese meist große Schwierigkeiten. weil wir noch kein Anreicherungsverfahren für Typhusbazillen besitzen. Die in großer Zahl empfohlenen Spezialnährböden erreichen zwar durch ihren Zusatz von Desinfizientien vielfach ein Zurückdrängen der saprophytischen Wasserkeime, sie versagen aber völlig, wenn sich gleichzeitig Colibakterien im Wasser befinden. Aus der großen Zahl derjenigen Verfahren, von denen man noch am ehesten Erfolge erwarten kann, seien zunächst die Ausfällungen durch Chemikalien besprochen.

Das ursprünglich von *Vallet* angegebene, später von *Schueder* modifizierte Verfahren besteht darin, daß man 2 Liter des zu untersuchenden Wassers mit 20 *ccm* einer 7·75 proz. Natriumhyposulfitlösung gut vermischt. Durch weiteren Zusatz von 20 *ccm* einer 10 proz. Bleinitratlösung entsteht ein Niederschlag, der etwaige Typhusbazillen mit zu Boden reißt. Wo keine genügende Zentrifuge zur Verfügung steht, die ein sofortiges Ausschleudern in sterilen Gefäßen ermöglicht, muß nach 20—24stündigem Stehenlassen die Flüssigkeit vorsichtig von dem Bodensatz abgegossen werden. Zu letzterem werden dann 14 *ccm* einer 100 proz. Natriumhyposulfitlösung zugesetzt, gut geschüttelt und die ganze Flüssigkeit in ein steriles Reagenzglas gegossen, in dem sich in kürzester Zeit die nicht löslichen Bestandteile zu Boden senken. Von der obenstehenden klaren Lösung werden dann kleine Mengen auf Serien von Lackmus-Milchzuckeragar ausgestrichen und die gewonnenen Kolonien nach 18—24stündigem Wachstum in der üblichen Weise

identifiziert. — *Ficker* setzt zu 1 *l* Wasser in einem hohen sterilen Zylinder 8 *ccm* einer 10 proz. Sodalösung (mit Kristallsoda hergestellt!) und danach 7 *ccm* einer 10 proz. Lösung von Ferrisulfat. Nachdem sich in 2—3 Stunden im Eisschrank die Fällung vollzogen hat, wird der vorsichtig entnommene Niederschlag in sterilen Reagenzgläsern mit 25 proz. Lösung von neutralem weinsauren Kali gelöst und wie beim vorher beschriebenen Verfahren zur Aussaat auf Agarplatten benutzt. — *Müller* empfiehlt zur Fällung an Stelle des Ferrisulfats einen Zusatz von 5 *ccm* Liquor ferri oxychlorati auf 3 *l* Wasser. Der sich bildende Niederschlag soll auf einem Filter gesammelt und ungelöst auf Lackmus-Milchzucker- oder Fuchsinagar weiter verarbeitet werden. Ein Alkalisieren des Wassers ist bei diesem Verfahren unnötig.

Altschüler, Schepilewski u. a. haben bei der Untersuchung von Wasserproben auf Typhusbazillen dadurch gute Resultate erzielt, daß sie dem Wasser hochwertiges Typhusimmunserum in derartigen Mengen zufügten, daß eine Agglutination der in ihm enthaltenen Typhusbazillen eintrat. Die agglutinierten Bakterien lassen sich durch Ausschleuderung mittelst der Zentrifuge als Bodensatz gewinnen und durch Plattenaussaaten weiter verarbeiten. — *Cambiers* Verfahren besteht darin, daß man das verdächtige Wasser in das Innere von sterilen Porzellankerzen bringt und letztere in eine sterile, stark gesalzene und stark alkalische Nährbouillon stellt. Der Typhusbazillus durchwächst die Filterwand schneller als die Coliarten und kann somit in der Außenflüssigkeit früher nachgewiesen werden. Wenn Wasserleitungswasser untersucht werden soll, so wird es mehrere Stunden, also in einer Quantität von mehreren Hektolitern, durch ein gewöhnliches Küchenporzellanfilter geschickt. Der auf der Filteroberfläche sitzende Bakterienschleim wird dann zur Infektion des Kerzeninhalts benutzt und die Außenflüssigkeit nach 24 und 48 Stunden auf Typhusbazillen untersucht.

Hoffmann und *Ficker* empfehlen folgendes Verfahren: 900 *ccm* des Wassers werden mit einer Lösung von 10 *g* Nutrose in 80 *ccm* Aq. dest. steril., ferner mit einer frisch hergestellten Lösung von 5 *g* Koffein in 20 *ccm* Aq. dest. steril. und schließlich mit 10 *ccm* einer Lösung von 0·1 *g* Kristallviolett-Hoechst in 100 *ccm* Aq. dest. steril. versetzt. Von dieser Kulturflüssigkeit, die 12—13 Stunden bei 37° C gehalten wird, wird 1. eine geringe Menge direkt auf eine Serie von Lackmus-Milchzucker-Agar ausgesät, danach 2. die Hälfte nach *Altschüler* (s. o.) mit Typhusserum ausgefällt und 3. die restierende Hälfte nach *Fickers* chemisch-mechanischer Fällungsmethode (s. o.) verarbeitet; in beiden letzteren Fällen wird der Bodensatz wiederum zu Ausstrichen auf Agarplatten verwendet.

Immunität bei Typhus.

Daß Menschen, die einmal eine Typhuserkrankung überstanden haben, in der Regel gegen neue Infektionen geschützt sind, ist eine Erfahrungstatsache. die schon vor der Entdeckung des Typhusbazillus bekannt war. Wenn auch dieser Schutz nicht immer ein absoluter ist, so findet man doch, daß bei ausgedehnten Epidemien solche Leute, die früher bereits die Krankheit durchgemacht haben, wenn sie wiederum infiziert werden, die Krankheit in sehr leichter Form überstehen. Ein Beweis für die nach dem Überstehen des Typhus zurückbleibende Immunität ist auch die Beobachtung, daß in Ortschaften, die von ausgedehnten Epidemien heimgesucht werden, trotz der

gleichen Infektionsgelegenheit in denjenigen Stadtteilen, in denen früher Typhus herrschte, auffallend weniger Erkrankungen vorkommen. *Frosch* hat hierfür den Ausdruck „Regionäre Immunität" gebraucht.

Wir wissen, daß die Typhusimmunität auf der Bildung von Schutzstoffen beruht und wir sehen in den spezifischen Bakteriolysinen, soweit unsere bisherigen Kenntnisse über das Wesen der Immunität reichen, wenn auch nicht mit Sicherheit die Träger der Immunität, so doch deren wichtigste Indikatoren. Wenn man Tiere mit wiederholten, nicht tödlichen Gaben von lebenden Typhusbazillen vorbehandelt, so zeigt sich, daß sie später gegen größere Dosen, die bei Kontrolltieren absolut tödlich wirken, geschützt sind. Die aktive Immunisierung gelingt nun nicht nur durch Einverleibung lebender Typhusbazillen, sondern auch durch Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen. Wenn die Dosen richtig gewählt und in Zwischenräumen von etwa 10 Tagen zweckmäßig gesteigert werden, läßt sich die Immunität allmählich so hochtreiben, daß sich im Blute dieser immunisierten Tiere große Mengen der Schutzkörper aufspeichern. Die Typhusbakteriolysine sind streng spezifischer Art, was daraus hervorgeht, daß sie sich gegenüber anderen pathogenen Mikroorganismen wirkungslos erweisen und daß sich eine Immunität gegen Typhus auch nicht durch Vorbehandlung mit beliebigen Bakterien, sondern nur mit Typhusbazillen erzielen läßt. Man muß bei aktiven Immunisierungsversuchen allerdings streng unterscheiden zwischen der spezifischen „Immunität" und einer nichtspezifischen „Resistenz". Wenn man nämlich kurze Zeit nach der Vorbehandlung mit Typhuskultur ein Tier mit irgend einem anderen pathogenen Bakterium infiziert, so kann auch gegenüber diesem ein gewisser Schutz bestehen. Eine derartige Wirkung läßt sich aber ebenso wie durch Vorbehandlung mit Typhusbazillen auch durch Einverleibung anderer Substanzen, beispielsweise durch Injektion von Bouillon, Kochsalzlösung oder Harn, erzielen. Es handelt sich also um eine nichtspezifische Resistenzsteigerung, was auch daraus hervorgeht, daß ein derartiger gewisser Schutz gegen beliebige Infektionserreger sich schon kurze Zeit nach der Injektion der Substanzen einstellt und im Gegensatz zur echten Immunität bald wieder zurückgeht. Die Resistenz ist am größten, wenn die der intraperitonealen Injektion folgende Peritonitis ihren Höhepunkt erreicht (etwa am 2. Tage), und verschwindet allmählich in dem gleichen Zeitraum, der zur Rückbildung der Reizerscheinungen nötig ist (d. h. etwa in 10 Tagen).

Durch Injektion des Blutserums aktiv immunisierter Tiere kann man gesunden Tieren eine passive Immunität verleihen, doch ist der hierdurch verliehene Schutz viel unsicherer, als bei der aktiven Immunisierung, und nur von kurzer Dauer.

Wie bereits oben erwähnt, ist eine konstante Begleiterscheinung der Typhusimmunität die Bildung von Bakteriolysinen. Nicht nur im Serum aktiv immunisierter Tiere, sondern auch im Blutserum von Menschen, die kurze Zeit vorher Typhus überstanden haben, gelingt es, nicht unerhebliche Mengen bakterizider Substanzen mittelst der früher bereits besprochenen Methoden nachzuweisen. Nun ist es allerdings auffallend, daß diese Antikörper, die wir als sichere Indikatoren der Immunität ansehen müssen, sehr bald nach ihrer Bildung wieder verschwinden, während doch die Immunität im allgemeinen für lange

Zeit, oft sogar für das ganze Leben des Individuums bestehen bleibt. Die Gründe für dieses auffallende Verhalten sind uns noch unbekannt, doch ist durch Tierexperimente bewiesen, daß solche Immuntiere, die früher in ihrem Blute große Mengen von Typhusbakteriolysinen und -Agglutininen besaßen, auch dann, wenn Antikörper nach unseren heutigen Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisbar waren, sich völlig immun zeigten. Für die Agglutinine ist auch erwiesen, daß sie in solchen Fällen sofort wieder in großen Mengen im Blute auftreten, sobald der Körper mit der homologen Bakterienart wieder in Berührung kommt, seien die Mengen der letzteren auch noch so gering. Ähnlich verhält es sich auch mit den bakteriziden Substanzen. Man muß also annehmen, daß der Körper, der einmal infolge einer natürlichen oder experimentellen Infektion gelernt hat, die spezifischen Schutzstoffe zu bilden, diese Fähigkeit behält und daß er jederzeit, wenn Erreger der gleichen Art ihn bedrohen, imstande ist, Antikörper in großen Mengen neu zu bilden. Er wird also in diesem Falle gegen eine neue Infektion geschützt sein, während ein anderer Organismus, der früher noch nicht mit jenen Krankheitserregern in Berührung gekommen war, nicht so schnell die spezifischen Antikörper in genügender Menge produzieren kann und infolgedessen erkranken wird. Die Zellen des typhusimmunen Organismus befinden sich also in einem Zustande erhöhter Reizempfänglichkeit gegenüber den von Typhusbazillen ausgehenden Wirkungen.

Über die Art und Wirkungsweise der Antikörper gilt das gleiche, was bereits früher im allgemeinen und auch bei der Choleraimmunität im speziellen gesagt ist. Auch ihre diagnostische Verwertung deckt sich im großen und ganzen mit derjenigen der Cholera-Agglutinine und -Bakteriolysine. Nur soweit anderweitige Erfahrungen vorliegen, soll hier auf sie eingegangen werden.

Serumdiagnostik.

Was zunächst die Verwendung von künstlichem Immunserum zur Differenzierung und Identifizierung von Typhuskulturen anbelangt, so bieten uns die Immunitätsreaktionen untrügliche Merkmale, und zwar sowohl die spezifische Bakteriolyse (unter Voraussetzung der nötigen Virulenz der zu prüfenden Kulturen), als auch die Agglutination. Betreffs der Bakteriolyse muß hier im speziellen erwähnt werden, daß die Auflösung der Typhusbazillen im Meerschweinchenperitoneum nicht so schnell und so gleichmäßig eintritt, wie es für die Choleravibrionen früher beschrieben wurde. Wie *Pfeiffer* und *Kolle* feststellten, die dieses Phänomen bei Typhusbazillen zuerst eingehend studiert und seine praktische Anwendung zur Differenzierung des Typhusbazillus von den ihm nahestehenden Arten empfohlen haben, findet die Auflösung der Typhusbazillen in ähnlicher Weise statt, wie etwa die Auflösung eines Stückchen Zucker in Wasser. Die Bakterien scheinen nach geringer Quellung in der umgebenden Peritonealflüssigkeit zu zerfließen, ihre Ränder sehen wie angenagt aus und unter zunehmendem Substanzverlust verfallen sie, ohne daß es regelmäßig zu einer Granulabildung gekommen ist, der Auflösung. Voraussetzung für die Ausführung der bakteriolytischen Versuche ist ein hochwertiges Serum, das am besten an Ziegen oder Kaninchen durch länger dauernde subkutane Vorbehandlung mit abgetöteten und später lebenden Typhuskulturen gewonnen wird.

Die Auswahl der bei Untersuchung auf Typhusbazillen für die orientierende Agglutinationsprobe in Betracht kommenden Kolonien wird durch Anwendung des Lackmus-Milchzucker-Agars oder Fuchsinagars bedeutend erleichtert. Bei Prüfung der zarten durchscheinenden Kolonien wird man — einige Übung in dem Erkennen von Typhuskolonien natürlich vorausgesetzt — schnell und sicher, falls überhaupt in dem zur Aussaat benutzten Material Typhuskeime vorhanden waren, diese herausfinden. Man darf allerdings nicht vergessen, daß die Agglutinabilität der auf diesen Nährböden gewachsenen Kolonien gegenüber derjenigen gewöhnlicher Agarkulturen geringer ist. Nun ist gerade beim Typusbazillus verschiedentlich beobachtet worden, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme mitunter ihre Agglutinabilität fast völlig verloren haben und das Agglutinationsphänomen in charakteristischer Weise erst nach mehrfacher Übertragung auf künstliche Nährböden bieten. Über die Gründe dieser Erscheinung sind wir noch nicht genauer orientiert, anscheinend handelt es sich hier um Stämme, die gegen den plötzlichen Wechsel ihres Nährsubstrates besonders empfindlich sind und sich an künstliche Nährböden erst allmählich gewöhnen. Zur Virulenz steht diese Inagglutinabilität jedenfalls in keiner Beziehung. Immerhin wird aber das völlige Versagen der Agglutinationsreaktion zu den Seltenheiten gehören, wenn man hochwertige, einwandfrei hergestellte Tierimmunsera verwendet.

Die Zeit, in der die Agglutinationsreaktion abläuft, ist bei den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nicht immer die gleiche. Sehr oft genügt eine Stunde, es gibt aber auch einwandfreie Typhusstämme, die in höheren Serumverdünnungen erst nach Ablauf von 24 Stunden das Phänomen deutlich erkennen lassen. Weiterhin ist zu beachten, daß Typhusstämme vorkommen, bei denen eine typische Agglutination nur bei höherer Temperatur eintritt. Es empfiehlt sich also, wenn ein sonst verdächtiger Stamm nach einstündigem Verweilen der Röhrchen im 37°-Brutschrank keine Agglutination zeigt, diese in einem auf 50 bis 55° C eingestellten Thermostat zu verbringen und nach Ablauf von 24 Stunden nochmals zu prüfen. Man wird auf diese Weise manchmal positive Reaktionen feststellen können, wo nach dem sonst üblichen Verfahren das Ergebnis negativ war. Allerdings darf man bei der Deutung dieser spät erhobenen Befunde eine gewisse Vorsicht nicht außer acht lassen, denn es kommt vor, daß Kokken, die aus der Haut des Ohrläppchens oder der Fingerkuppe dem Blute bei der Entnahme beigemischt wurden und in das Serum übergingen, sich in den Serumverdünnungen bei der Bruttemperatur vermehren und dann eine Agglutination vortäuschen. Ein Ausstrichpräparat aus dem agglutinierten Bodensatz würde hier leicht Klarheit verschaffen.

Auch die Frage, inwieweit bei der Verwendung agglutinierender Typhussera Gruppenreaktionen störend wirken, liegt nicht so einfach, wie bei der Differenzierung der Choleravibrionen. Es kommen zweifellos Mitbeeinflussungen anderer Bakterien, die dem Typhusbazillus im System nahe stehen, vor, doch sind diese nicht so weitgehend, daß sie die Brauchbarkeit der Agglutinationsreaktion als Differenzierungsmittel wesentlich beeinträchtigen könnten. Es muß allerdings auch hier wieder betont werden, daß man einwandfreie Resultate nur mit einem sehr hochwertigen Serum erhalten kann, welches mit einem zweifellos

sicheren und reinen Stamm hergestellt ist, daß man stets Kontrollversuche ansetzen und schließlich auch die Untersuchungsergebnisse durch die differentialdiagnostisch verwertbaren kulturellen Proben, in besonders wichtigen Fällen möglichst auch durch die Resultate des *Pfeiffer*schen Versuches kontrollieren muß.

Gruber-Widalsche Reaktion.

Das Auftreten der spezifischen Typhusantikörper läßt sich auch zur Erkennung der Typhuserkrankung des Menschen verwerten. Das Verdienst, die Agglutinationswirkung des Krankenserums für die klinische Frühdiagnose des Abdominaltyphus als Erster empfohlen zu haben, gebührt *Widal*. Er zeigte, daß durch das Serum von Typhösen meist schon in einem frühen Stadium der Krankheit Typhusbazillen in einer Verdünnung zusammengeballt werden, in der bei gesunden oder anderweitig erkrankten Menschen eine derartige Beeinflussung ausbleibt. Die Prüfung des Blutserums auf spezifische Agglutinationswirkungen wurde bald klinisches Allgemeingut bei der Diagnostik des Typhus. Aber je eingehender und je häufiger die Sera von Gesunden und an anderen Krankheiten Leidenden geprüft wurden, desto mehr stellte sich die Notwendigkeit heraus, stärkere Verdünnungen des Serums für die Beweiskraft der Reaktion zu wählen. Man verlangte anstatt der anfangs als ausreichend empfohlenen Verdünnung von 1 : 10 allmählich eine solche von 1 : 30, 1 : 40 und schließlich 1 : 50 und 1 : 100.

Die Frage, wann bei einem Typhuskranken die spezifischen Agglutinine im Blute auftreten und wie lange sie nachweisbar bleiben, ist für die Brauchbarkeit der Reaktion in der klinischen Diagnostik von hervorragender Bedeutung. Denn einerseits wird ja das Agglutinationsphänomen ausschlaggebend sein in dunklen Fällen, in denen die sonstigen klinischen Symptome die Diagnose „Typhus“ nicht sichern und der Verdacht einer Meningitis, Sepsis, Miliartuberkulose nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Andrerseits aber ist es mitunter von großer Bedeutung, wenn man auf serumdiagnostischem Wege noch lange Zeit nachweisen könnte, daß eine früher überstandene Krankheit ein Typhus war. Es sind eine ganze Anzahl von Fällen beschrieben worden, in denen die Agglutinationsreaktion schon in der ersten Krankheitswoche, ja sogar schon am 2. oder 3. Tage positiv ausfiel, aber nach den Erfahrungen der meisten Autoren läßt sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit ein positiver Ausfall des Phänomens erst in der 2. Woche erwarten. In einer nicht geringen Anzahl von Fällen versagt sie auch zu dieser Zeit noch und gibt erst in der 3. oder 4. Woche, ja zuweilen erst noch später ein positives Resultat. Die höchsten Agglutinationswerte sind gewöhnlich gegen Ende der Krankheit und in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz festzustellen; Werte von 1 : 1000, ja 1 : 2000 sind in dieser Zeit keine Seltenheiten. Im Blute der klinisch gesunden „Bazillenträger“ sind in der Regel spezifische Agglutinine überhaupt nicht nachweisbar.

Ebenso zeitlich verschieden wie das erste Auftreten ist das Verschwinden der Agglutinine. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie bei Erwachsenen meist 4—5 Monate nach Ende der Krankheit, bei Kindern noch früher aufhören nachweisbar zu sein. Es sind allerdings auch Fälle mitgeteilt worden, in denen sich ein leidlich hoher Agglutinationstiter mehrere Jahre hindurch nachweisen ließ, und andrerseits solche, in denen die anfangs positive Reaktion schon wenige Wochen

nach der Genesung negativ war. Vielfach wird die Änderung des Agglutinationstiters für die Beurteilung von Krankheitsfällen große Dienste leisten, z. B. wenn entschieden werden soll, ob es sich bei positivem Nachweis von Typhusbazillen im Stuhl oder im Urin um eine frische Infektion oder um einen Dauerausscheider handelt. Hier wird die Kurve der zu verschiedenen Zeiten ermittelten Agglutinationswerte des Blutserums häufig die Entscheidung herbeiführen können.

Zweifellos tritt aber zuweilen bei Typhusfällen, bei denen der Nachweis des Typhuserregers gelang, eine spezifisch agglutinierende Fähigkeit des Blutserums überhaupt nicht auf. Das Auftreten der Agglutinine muß daher an verschiedene Bedingungen geknüpft sein, die wohl in der individuellen Eigenart des infizierten Organismus mitbegründet sind und über die wir noch nichts Genaueres wissen.

Wenden wir uns nun zur Frage der Spezifizität der *Gruber-Widal*schen Reaktion. Während man auf Grund des Gesetzes von der strengen Spezifizität der Antikörper a priori annehmen sollte, daß eine besondere Agglutinationsfähigkeit für Typhusbazillen nur dem Blutserum solcher Menschen zukäme, die unter dem Einfluß von Typhusbazillen gestanden haben, liegen doch zahlreiche Beobachtungen vor, welche dafür sprechen, daß gelegentlich auch bei Personen, die an anderen Krankheiten leiden, eine derartige Fähigkeit sich finden läßt. Namentlich für das Blutserum Ikterischer ist von den verschiedensten Seiten behauptet worden, daß es Typhusbazillen gegenüber in höherem Grade agglutinierend wirkt als normales Serum. An der Richtigkeit dieser Behauptung ist nicht zu zweifeln, doch muß betont werden, daß ein solches Verhalten keineswegs ein regelmäßiger Befund ist. Damit ist die Annahme hinfällig, daß in das Blut übertretende Gallenbestandteile die Ursache der Agglutinationswirkung wären. Wie aber kann man hier den positiven Ausfall des Phänomens erklären? Ein Grund für diese auffällige Tatsache könnte darin zu suchen sein, daß in jenen Fällen mit positiver Agglutinationsreaktion wirkliche Infektionen den Anlaß zur Bildung der nachgewiesenen Agglutinine gegeben haben. Wir wissen, daß es bei der Typhuserkrankung sehr häufig zu einer Cholecystitis typhosa kommt und daß sich der Erreger sehr lange Zeit in der Gallenblase halten kann. Jene ikterischen Patienten brauchen ja keinen schweren Typhus durchgemacht zu haben, sie können, ohne daß sie nennenswerte Krankheitssymptome boten, unter der Einwirkung der Typhusbazillen gestanden, einen „Typhus ambulatorius" gehabt haben. Wie häufig solche leichten Typhuserkrankungen vorkommen, dafür fehlen uns ja vorläufig genauere Kenntnisse. Ferner ist zu berücksichtigen, daß auch Infektionen mit Bakterien, die dem Typhusbazillus im System besonders nahe stehen, eine Steigerung der spezifischen Typhusagglutinine bedingt haben können. Es kann sich um Infektionen mit Bakterien aus der Gruppe des Bacterium coli commune handeln, die ja sehr häufig bei Lebererkrankungen primär oder sekundär eine wichtige Rolle spielen und dann eine „Mitagglutination" des Typhusbazillus bewirken könnten. Mitagglutinationen können besonders leicht dann zu einer falschen Diagnose Veranlassung geben, wenn es sich um Infektionen mit Paratyphusbazillen handelt. Bei Besprechung des Paratyphus werden wir auf die sich hier bietenden Schwierigkeiten zurückkommen.

Wenn wir also kurz noch einmal die Leistungsfähigkeit der *Gruber-Widal*schen Reaktion beim Abdominaltyphus präzisieren, so ist folgendes festzustellen:

Durch einen negativen Ausfall der Reaktion ist keineswegs erwiesen, daß der Kranke nicht unter der Einwirkung von Typhusbazillen steht oder gestanden hat. In diesem Falle ist auch die Wirkung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen zu prüfen. Auch hier würde ein negativer Ausfall der Reaktion nicht gegen eine Infektion mit Paratyphusbazillen sprechen. Nur wenn das Agglutinationsphänomen unter Beobachtung der unerläßlichen Kontrollversuche deutlich positiv ist, kann ihm eine entscheidende Bedeutung zugesprochen werden. Es muß allerdings stets zur Vermeidung diagnostischer Irrtümer die Wirksamkeit des Serums gegenüber den wichtigsten typhusähnlichen Bakterien, den Paratyphusbazillen, zum Vergleich herangezogen werden unter genauer Bestimmung der einzelnen Grenzwerte. Wenn bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination durch eine 100fache Verdünnung des zu prüfenden Serums nur Typhusbazillen deutlich zusammengeballt werden, während die Beeinflussung der anderen differentialdiagnostisch noch in Betracht kommenden Bakterien erheblich geringer ist, so ist an einer zeitlich nicht weit zurückliegenden Typhusinfektion nicht zu zweifeln.

Ein unter den besprochenen Einschränkungen zweifellos positiver Ausfall der *Gruber-Widal*schen Reaktion ist, wie wohl heute allseits anerkannt ist, ein wichtiges diagnostisches Zeichen, das in dunklen Fällen sehr häufig den richtigen Weg zur Erkennung und Deutung der vorliegenden Krankheit zu weisen geeignet ist und bei Epidemien die Zugehörigkeit leichter oder bereits abgelaufener Fälle erkennen läßt. Besonders beweisend ist die Reaktion dann, wenn sie bei früheren Untersuchungen an demselben Patienten negativ befunden wurde. Man muß sich allerdings stets bei klinisch-diagnostischen Erwägungen vor Augen halten, daß nach dem Überstehen eines Typhus die Reaktion längere Zeit positiv bleiben kann. Bei zweifelhaften typhusverdächtigen Erkrankungen ist also stets zu prüfen, ob nicht eine in letzter Zeit abgelaufene Typhusinfektion den positiven Ausfall der Reaktion bedingt.

Um dem Praktiker die Anstellung der Agglutinationsreaktion zu erleichtern, ist von *Ficker* ein „Typhusdiagnostikum“ angegeben worden, das durch die Firma *Merck*-Darmstadt in den Handel gebracht wird. Es besteht aus einer haltbaren Aufschwemmung abgetöteter und fein zerriebener Typhusbazillen, die genau der beigefügten Gebrauchsanweisung gemäß den einzelnen Serumverdünnungen zugesetzt wird. Der Erfolg der Reaktion wird, ohne daß ein Brutschrank gebraucht wird, nach 10—12 Stunden makroskopisch aus der Niederschlagswirkung beurteilt. Es muß eine völlige Klärung der Flüssigkeit in den betreffenden Röhrchen eingetreten sein. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß stets mit einer einwandfreien Kultur gearbeitet wird und eine einheitliche Methodik befolgt werden muß, die vergleichbare Resultate gewährleistet. Eine Außerachtlassung der erforderlichen Kontrollproben könnte aber auch bei Anwendung dieses Verfahrens leicht zu folgenschweren Irrtümern Veranlassung geben, zumal für ungeübte Untersucher, die mit dem Wesen der Agglutination nicht genug ver-

traut sind. Als Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist anzusehen, daß nur mit zwei Verdünnungen und nicht mit einer Skala gearbeitet wird, sodaß die Hemmungszonen, die sich in der Agglutinationswirkung frischer Kranken- und Rekonvaleszentensera häufig bemerkbar machen (vg. S. 170), übersehen werden können. Eine vergleichsweise Austitrierung des Serums gegenüber Paratyphusbazillen ist auch für diese Methode dadurch ermöglicht worden, daß ein dem Typhusdiagnostikum analog hergestelltes Paratyphusdiagnostikum im Handel erhältlich ist. Es wurde behauptet, daß das Arbeiten mit dem Diagnostikum ungefährlich sei, weil nicht mit Kulturen lebender Typhusbazillen gearbeitet würde, wir wissen heute aber, daß auch das Serum und der Blutkuchen der eingesandten Blutproben häufig Typhusbazillen enthält.

Diagnostische Bedeutung der Typhus-Bakteriolysine.

Die spezifischen Bakteriolysine lassen sich ebenso wie die Agglutinine zur retrospektiven Diagnose von Typhuserkrankungen benutzen. Über ihr Auftreten und Verschwinden im Blutserum gilt im allgemeinen das bei den Typhusagglutininen Gesagte. Bindende Schlüsse lassen sich allerdings nur dann ziehen, wenn die Ergebnisse des *Pfeiffer*schen Versuches oder des bakteriziden Reagenzglasversuches große Unterschiede gegenüber der bakteriolytischen Kraft des normalen Menschenserums erkennen lassen.

Konjunktival-reaktion.

Über eine andere spezifische Reaktion des mit Typhusbazillen infizierten Organismus haben die Untersuchungen von *Chantemesse* Aufschluß gegeben. Dieser Autor stellte fest, daß in ähnlicher Weise wie bei Tuberkulösen durch Einträuflung einer Tuberkulinlösung in den Augenbindehautsack charakteristische lokale Reaktionserscheinungen ausgelöst werden, auch die Konjunktiva der Typhuskranken eine analoge spezifische Empfindlichkeit gegen die Einträuflung von Typhusgift zeigt. Wenn man eine konzentrierte Lösung von alten Typhusbouillonkulturen mit Alkohol präzipitiert, das Präzipitat trocknet und pulverisiert, so genügt $^1/_{50}$ *mg* des Pulvers, in einem Tropfen Wasser gelöst, um die sogenannte „Ophthalmoreaktion“ auszulösen. Das Phänomen kann nach den Angaben von *Chantemesse,* die auch von anderen Autoren mehrfach bestätigt worden sind, für die Frühdiagnose der Typhusinfektion verwertet werden. Temperatur und Allgemeinzustand werden durch die Applikation des Reagens nicht beeinflußt. Bei Gesunden oder anderweitig Erkrankten tritt einige Stunden nach der Einträuflung der Giftlösung eine leichte Rötung der Konjunktiva und Tränenträufeln ein, Erscheinungen, die nach wenigen Stunden wieder völlig schwinden. Bei Typhuskranken oder -Rekonvaleszenten ist die Reaktion viel stärker ausgeprägt, sie erreicht unter Bildung eines sero-fibrinösen Exsudates nach 6—12 Stunden ihr Maximum und hält bis zum nächsten Tage an. Über die Brauchbarkeit dieser Reaktion für die klinische Diagnose kann erst dann ein definitives Urteil abgegeben werden, wenn größere Erfahrungen über sie vorliegen. Der Tierversuch scheint insofern die Spezifizität zu beweisen, als ausgesprochene Reaktionserscheinungen nur bei typhusinfizierten Tieren feststellbar sind. Das Verfahren ist an sich völlig unschädlich.

Schutzimpfung.

Eine aktive Immunisierung des Menschen, d. h. also eine Schutzimpfung gegen Typhus läßt sich nach den gleichen Prinzipien ausführen, wie die Immunisierung von Versuchstieren. Sie kommt in

erster Linie in Frage für Truppenkörper bei Feldzügen in typhusdurchseuchten Ländern und ferner für Ärzte- und Pflegepersonal, das bei der Behandlung von Typhuskranken in besonderem Maße der Infektion ausgesetzt ist.

Pfeiffer und *Kolle* verdanken wir ausführliche Untersuchungen über die Methodik der Schutzimpfung. Als Impfstoff dient eine Aufschwemmung abgetöteter Typhusbazillen, die subkutan injiziert wird. Als erste Impfdosis wird 1 Normalöse (= 2 *mg*) 18stündiger Agarkulturmasse empfohlen, die in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig verteilt und durch 1—2stündige Erhitzung auf 60° C abgetötet wird. Wenn eine kulturelle Prüfung Sterilität ergeben hat, wird der Impfstoff subkutan, am besten zwischen Schlüsselbein und Brustwarze, injiziert. Die lokalen und allgemeinen Reaktionen, die nach Einverleibung dieser Impfdosis eintreten, bestehen in Temperatursteigerung, die bis ca. 39·5° gehen und von Schüttelfrost begleitet sein kann, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Erbrechen, ferner in Rötung, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Injektionsstelle. Die Allgemeinerscheinungen dauern etwa 1 Tag, die lokalen 2—3 Tage an. Wenn man das Blutserum von Personen, die sich dieser Schutzimpfung unterzogen haben, nach etwa 10 Tagen auf seine bakteriolytischen und agglutinierenden Fähigkeiten hin prüft, zeigt sich, daß der bakterizide Titer, der vor der Behandlung etwa 0·5 betrug, auf durchschnittlich 0·01—0·005 gestiegen ist, während der Agglutinationstiter, der vorher höchstens bei 0·1 lag, nunmehr 0·02—0·01 beträgt. Geringere Mengen des Impfstoffes zu injizieren, empfiehlt sich nicht, denn wir wissen aus den Tierversuchen, daß der Organismus nur dann mit der Bildung genügender Antikörper antwortet, wenn die einverleibten Bakterienmassen eine ausgesprochene Reaktion verursacht haben. Wenn eine hohe und vor allem eine langdauernde Immunität erzielt werden soll, müssen der ersten Injektion in Zwischenräumen von etwa 8 Tagen eine zweite mit der doppelten und eine dritte mit der 3—4fachen Dosis folgen. Die Reaktionen nach der zweiten und dritten Einspritzung pflegen an Intensität hinter derjenigen nach der ersten Injektion zurückzubleiben.

Über die Wirksamkeit des *Pfeiffer-Kolle*schen Verfahrens der Schutzimpfung sind größere Erfahrungen bei den in den Jahren 1904 bis 1907 im südwestafrikanischen Aufstandsgebiet verwendeten deutschen Truppen gesammelt worden. Aus dem Bericht *Kuhns*, der sich auf ein umfangreiches und sorgfältig bearbeitetes statistisches Material stützt, geht hervor, daß von den geimpften Mannschaften erheblich weniger an Typhus erkrankt sind als von den ungeimpften, die unter den gleichen Bedingungen gelebt hatten. Es entfielen (nach *Musehold*) unter einer einwandfrei vergleichbaren Gesamtzahl von 7287 Geimpften und 9209 Nichtgeimpften auf 1000 Geimpfte 51, auf 1000 Nichtgeimpfte dagegen 99, also fast doppelt so viel Typhuserkrankungen. Weiterhin ließ sich feststellen, daß, wenn Geimpfte vom Typhus befallen wurden, die Infektion meist wesentlich leichter verlief, als bei Nichtgeimpften. In deutlicher Weise illustrieren dies die Zählkarten, die über jeden einzelnen Typhusfall ausgestellt wurden. Die 1277 Zählkarten, welche bisher verwertet werden konnten, betrafen 906 Ungeimpfte und 371 Geimpfte, die sich bezüglich der Schwere der Infektion folgendermaßen verteilten:

Es erkrankten von den

	Ungeimpften	Geimpften
leicht	331 (= 36·55%)	186 (= 50·13%)
mittelschwer . . .	225 (= 24·85%)	96 (= 25·88%)
schwer	234 (= 25·80%)	65 (= 17·52%)
tödlich	116 (= 12·80%)	24 (= 6·47%)
	906	371

Noch beweiskräftiger werden die Ergebnisse, wenn man diejenigen, die nur einmal geimpft werden, als nicht genügend immunisiert außer Betracht läßt. Es erkrankten von den 2- und 3mal Geimpften leicht 51·21, mittelschwer 29·44, schwer 15·32, tödlich 4·03%. Auch bezüglich der Nebenerkrankungen (Malaria, Ruhr usw.) sowie der Komplikationen (Lungenentzündung, Mandelentzündung, Bronchialkatarrh, Herzerkrankungen) fällt eine deutlich geringere Beteiligung der Geimpften gegenüber den Nichtgeimpften auf.

Zeit nach der Impfung	Von den 1mal Geimpften erkrankten				Von den 2mal Geimpften erkrankten				Von den 3mal Geimpften erkrankten			
	leicht	mittelschwer	schwer	tödlich	leicht	mittelschwer	schwer	tödlich	leicht	mittelschwer	schwer	tödlich
1. Woche . . .	1	—	2	—	2	—	2	—	—	—	—	—
2. „ . . .	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
3. „ . . .	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
4. „ . . .	1	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
2.—6. Monat	30	11	12	5	52	22	12	3	23	11	4	1
7.—12. „	13	7	2	5	20	11	10	1	12	7	3	1
über 12 Monate	13	5	11	4	12	14	4	4	1	8	3	—
Summa .	59	23	27	14	91	47	28	8	36	26	10	2

Mehrmalige Impfungen verliehen nicht nur besseren Schutz gegen die Erkrankung, sondern schützten auch in höherem Grade vor einem tödlichen Ausgang. Bei den zweimal Geimpften kam erst auf 22 Erkrankungen, bei den dreimal Geimpften sogar erst auf 36, bei den Nichtgeimpften dagegen schon auf 6—7 Erkrankungen ein Todesfall.

Ähnlich sind die Erfolge einer analogen Schutzimpfungsmethode, welche die Engländer seit längeren Jahren üben und namentlich in ihren Kolonien vielfach erprobt haben. Diese von *Wright* ausgearbeitete Methode besteht darin, daß anstatt der Agarkultur-Aufschwemmungen Bouillonkulturen von Typhusbazillen abgetötet und ebenfalls subkutan injiziert werden. Die zu verwendenden Dosen werden durch ein umständliches Verfahren je nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffes und der toxischen Wirkung im Tierkörper, berechnet. Der Verwendung von Bouillonkulturen stehen erhebliche Bedenken entgegen, einmal wegen der schwierigen Dosierungsmöglichkeit, sodann wegen der Gefahr der Verunreinigung der Bouillonkulturen. Die Erfahrungen, welche die Engländer mit der Typhusschutzimpfung in Indien, Malta, Südafrika bei ihren Truppen und auch in England selbst bei der Immunisierung des Pflegepersonals in den Hospitälern gemacht haben und die sich im ganzen auf über 100000 Impfungen erstrecken, lassen erkennen, daß

die aktive Immunisierung zwar keinen absoluten Schutz gegen Typhusinfektionen gewährt, daß aber die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern unter den Geimpften hinter denjenigen bei den Ungeimpften erheblich zurückstehen. *Leishman* berichtet, daß unter den seit 1905 in die Tropen entsandten Truppen von den nichtgeimpften Leuten 32·8‰ der Kopfstärke an Typhus erkrankt sind, von den geimpften dagegen, die in gleichem Maße der Infektion ausgesetzt waren, nur 3·7‰.

Die Dauer des Impfschutzes wird natürlich von der Art der Immunisierung, d. h. von der Höhe und der Zahl der Injektionen abhängen. Die englischen Autoren schätzen die Dauer der durch *Wrights* Methode erzielten Immunität auf 3 Jahre, doch dürfte diese Zeit erheblich zu lang bemessen sein. Nach *Muschold* ist der Impfschutz des *Pfeiffer-Kolle*schen Verfahrens bei den mehrmals Geimpften im allgemeinen auf 1 Jahr zu veranschlagen.

Serumtherapie.

Um die Herstellung antitoxisch wirksamer Typhussera haben sich verschiedene Forscher bemüht. *Chantemesse* hat über günstige Erfolge mit einem Serum berichtet, das er durch langdauernde Immunisierung eines Pferdes mit Typhuskulturfiltraten gewonnen hatte. Das Serum soll, in kleinen Dosen subkutan injiziert, im Verlauf der ersten 10 Tage einen deutlichen Abfall des Fiebers, Hebung des Blutdrucks, Rückgang der Benommenheit und auffallende Besserung des Allgemeinbefindens bewirken. In seltenen Fällen wurde eine zweite Injektion nötig. Die Wirkungsweise des Serums erklärt sich der Autor im wesentlichen durch die Anregung der Opsoninproduktion im kranken Organismus. *Meyer* und *Bergell* verwendeten zur Immunisierung ihrer Tiere zunächst native, später durch Vorbehandlung der Bakterien mit flüssiger Salzsäure bei tiefer Temperatur gewonnene Endotoxine und schließlich Bouillonkulturfiltrate. Sie injizierten von dem auf diese Weise gewonnenen, gleichzeitig antiinfektiösen und antitoxischen Serum 30—60 *ccm* und wollen auch bei 2 völlig desperaten Typhusfällen Heilung erzielt haben. *Kraus* und *v. Stenitzer* immunisierten Pferde und Ziegen mit Bouillonfiltraten und Agarkulturextrakten. Bei 30 Fällen, die mit subkutanen Injektionen von 20—40 *ccm* dieses Serums behandelt wurden, soll sich nach einigen Tagen ein Einfluß auf die Temperatur und das Allgemeinbefinden bemerkbar gemacht haben. *Lüdke* sah ebenfalls gute Erfolge nach intravenöser Injektion von 10—20 *ccm* eines Serums, das er an Ziegen durch Immunisierung mit den durch Pepsin-Salzsäuredigestion großer Bakterienmengen erhaltenen Typhusgiften gewonnen hatte. Irgendwie schädliche Folgen wurden selbst nach Einverleibung großer Dosen dieser Sera niemals beobachtet.

Allgemein anerkannte Erfolge hat die Serumtherapie des Typhus noch nicht aufzuweisen. Die Zahl der Fälle ist noch viel zu gering, als daß aus ihnen maßgebende Schlüsse auf eine gleichmäßige, spezifische Wirksamkeit des Serums gezogen werden könnten. Interesse bieten die Versuche insofern, als sie zeigen, daß die Typhussera trotz ihrer bakteriziden Eigenschaften eine Schädigung des Körpers durch Endotoxine, die durch sie in Freiheit gesetzt wurden, nicht herbeiführten, vielleicht infolge ihres Gehaltes an Anti-Endotoxinen. Sie waren völlig unschädlich. Ehe nicht die Frage der Giftbildung des Typhusbazillus weiter geklärt ist, sind die Aussichten auf systematische

Ausgestaltung einer spezifischen Behandlungsweise des Abdominaltyphus nur gering.

Die Verbreitungsweise des Abdominaltyphus ist eine mannigfache. Wir hatten gesehen, daß dem Typhusbazillus auch außerhalb des menschlichen Körpers eine nicht unbeträchtliche Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse zukommt und daß er sich unter besonders günstigen äußeren Bedingungen längere Zeit in virulentem Zustande in der Außenwelt halten kann. Infolgedessen sind unter Umständen auch die verschiedensten Möglichkeiten gegeben, wie der Mensch mit ihm in Berührung kommt. Aber wie dunkel auch mitunter die Wege sind, auf denen die Erreger dieser Krankheit übertragen werden, immer bildet der kranke Mensch die Hauptquelle für neue Typhusinfektionen.

Epidemiologie.

Wie die Typhusbazillen aus dem kranken Organismus ausgeschieden werden, wurde schon oben auseinandergesetzt. Wir wissen, daß außer den Faezes, die früher als alleinige Quelle für Weiterverbreitungen angesehen wurden, häufig der Harn in Betracht kommt, ferner in selteneren Fällen auch das Sputum von Patienten, die an Typhuspneumonien oder -bronchitiden leiden, noch seltener wohl der Eiter posttyphöser Abszesse.

Die Faezes Typhuskranker enthalten, wie bereits früher erwähnt, zeitweise große Mengen von Typhusbazillen, und zwar nicht nur während der eigentlichen Erkrankung, sondern mitunter noch lange Zeit nach deren Ablauf. Man ist der Frage, wie lange Typhusrekonvaleszenten noch Typhusbazillen ausscheiden, erst in den letzten Jahren nahegetreten und hat gefunden, daß diese Zeit in der Regel 8—10 Wochen, in gar nicht seltenen Fällen aber viele Monate, ja Jahre beträgt.

Dauerausscheider.

Man nennt Rekonvaleszenten, die über 10 Wochen vom Beginn der Erkrankung an Typhusbazillen mit dem Kot oder dem Urin ausscheiden, „chronische Bazillenträger“ oder besser „Dauerausscheider“. Durch die Untersuchungen von *v. Drigalski, Forster* und *Kayser, Lentz* u. a. ist festgestellt, daß als Brutstätte der *Eberth-Gaffky*schen Stäbchen in diesen Fällen vorwiegend die Gallenblase anzusehen ist. *J. Koch* wies bei einem in den ersten Stadien der Krankheit tödlich verlaufenen Typhusfall durch histologische Untersuchungen in den Papillen der entzündlich veränderten Mukosa der Gallenblase Bazillennester nach, die wegen ihrer Beziehungen zu den Kapillaren als kapilläre Embolien aufzufassen waren. Es muß auf Grund dieser Befunde, die auch durch die Ergebnisse von Tierversuchen *(Chiarolanza)* bestätigt wurden, angenommen werden, daß die Infektion der Gallenblase nicht, wie man bisher allgemein annahm, mit der Gallensekretion erfolgt, sondern durch das Auswandern der Bazillen aus den Kapillaren der Gallenblasenwand. Das gleiche gilt zweifellos für die entzündete Schleimhaut der Gallengänge und der Gallenkapillaren. In der Gallenblase siedeln sich die Typhusbazillen an und wuchern saprophytisch fort, von hier aus werden sie teils kontinuierlich, in anderen Fällen schubweise immer wieder dem Darminhalt beigemischt. Es ist nicht nötig, daß dabei immer schwerere anatomische Veränderungen der Gallenblase vorliegen, vielmehr findet man in der Regel nur eine geringe Infiltration der Schleimhaut. In anderen Fällen dagegen besteht ein mehr oder minder heftiger Katarrh, der häufig zur Steinbildung und deren Folgen führt. Im Inneren von Gallensteinen sind in solchen Fällen wiederholt lebende Typhusbazillen

nachgewiesen worden. Mit dieser Tatsache stimmt auch die Erfahrung sehr gut überein, daß einen großen Bruchteil der Dauerausscheider Frauen stellen, die ja bekanntlich wesentlich häufiger als Männer — nach *Naunyn* $4^1/_2$mal so oft — an Gallensteinen leiden. *Lentz* sah unter 22 Bazillenträgern 16 Frauen. Die Dauerausscheider bringen mit ihren Darmentleerungen ungeheuere Mengen von Typhusbazillen in die Außenwelt, sehr oft findet man auf den beschickten Platten geradezu Reinkulturen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der Ausscheidung von Typhusbazillen durch die Harnwege. Auch hier können noch monatelang nach Ablauf der Krankheit die Erreger mit dem Urin entleert werden. Über die Entstehung der Typhusbakteriurie haben wir bereits kurz gesprochen. Man muß annehmen, daß die Infarkte oder Entzündungsprozesse, die sich in der Niere während des Höhestadiums der Krankheit gebildet haben, unter Umständen längere Zeit fortbestehen und daß von hier aus, wenn offene Verbindungen mit den Harnableitungswegen geschaffen sind, die Bazillen in den Urin übertreten. Über die Häufigkeit und Dauer der Typhusbakterurie bei Dauerausscheidern sind wir noch nicht so genau orientiert wie über die gleichen Verhältnisse bezüglich der Faezes, wir können aber wohl annehmen, daß hier derartig langdauernde Ausscheidungen von Typhusbazillen, wie sie bei den Stuhluntersuchungen der Dauerausscheider ermittelt wurden, seltener vorkommen. Vielfach wird die Brutstätte der Typhusbazillen auch die Harnblase sein. Es besteht dann eine spezifische Typhuszystitis.

Epidemiologisch kommt den Dauerausscheidern eine außerordentlich wichtige Rolle zu. Sie fühlen sich vollständig gesund und haben in der Regel keinerlei Störungen von seiten ihrer Darm- und Harnfunktionen aufzuweisen. Namentlich in ländlichen Verhältnissen, wo betreffs der Beseitigung der menschlichen Entleerungen so freie Anschauungen herrschen, wird durch sie naturgemäß die Weiterverbreitung der Seuche in früher ungeahnter Weise begünstigt.

Typhus ambulatorius.

Ähnlich wie bei den Rekonvaleszenten liegen die Verhältnisse bei Menschen, die ganz leichte Formen des Typhus durchmachen. Die Häufigkeit der Fälle, die als Typhus ambulatorius, Typhus levissimus, Typhus afebrilis bezeichnet werden, ist uns erst zum Bewußtsein gekommen, seitdem, namentlich zur Zeit von Epidemien, umfangreiche bakteriologische Untersuchungen bei allen Personen vorgenommen wurden, die auch nur ganz leichte Verdauungsstörungen boten. Ebenso steht es mit den gar nicht so seltenen Fällen, in denen der Typhus unter klinisch ganz unverdächtigen Erscheinungen verläuft und wo die Diagnose auf Malaria, Influenza, Neurasthenie usw. gestellt wird. Daß beim Typhus keineswegs immer krankhafte Symptome von seiten des Darmkanals zu bestehen brauchen, ist bekannt. Eine besondere Bedeutung kommt in dieser Beziehung den Kindern zu, die ja bekanntlich meist in wesentlich leichterer Form an Typhus erkranken, als Erwachsene, und die auch in bezug auf die Deponierung ihrer Exkrete besonders gefährlich sind.

Bazillenträger.

Auch bei völlig Gesunden aus der Umgebung Typhuskranker hat man, genau so, wie wir es früher für die Cholera besprochen haben, Typhusbakterien in den Dejektionen gefunden (sog. „Bazillenträger").

Über die Häufigkeit und die Bedeutung der Dauerausscheider und Bazillenträger hat *Frosch* nach den Beobachtungen der Typhusbekämpfungsanstalten im Südwesten Deutschlands folgende Zahlen veröffentlicht. Unter 6708 Typhusfällen, die im Laufe von 3 Jahren behandelt wurden, konnten als „vorübergehende Träger" (Bazillenausscheidung bis zu drei Monaten) 144 Personen (= 2·15%) ermittelt werden, als „Dauerausscheider" (hier wird Bazillenausscheidung von 3 Monaten und mehr verrechnet) 166 (= 2·47%). Von diesen 310 Trägern gingen in der 3jährigen Berichtszeit 276 Infektionen (215 sehr wahrscheinliche und 61 mutmaßliche) aus. Bezogen auf die Gesamtzahl der 6708 Typhuserkrankungen dieses Zeitraumes würden also nur 4·11% aller Infektionen auf Dauerausscheider und Bazillenträger entfallen sein. 228 dieser 276 Infektionen ereigneten sich, bevor die betreffenden Personen als Träger festgestellt waren und nur 48 Infektionen (= 0·7% aller Infektionen des Berichtszeitraumes) nach deren Ermittlung. Wenn diese Zahlen naturgemäß auch nur bedingten Wert haben, so sind sie doch von Bedeutung für die Beurteilung der Frage.

Interessante Beobachtungen über Typhusträger werden auch von *Hilgermann* mitgeteilt. In der Umgebung frischer Fälle konnte dieser Autor 6 Typhusträger und 2 Paratyphusträger ermitteln. Erstere waren sämtlich weiblichen Geschlechts, ebenso einer der letzteren. Von ihnen gingen insgesamt 26 Neuinfektionen aus. Eine besondere Bedeutung kommt den in Küchenbetrieben beschäftigten Dauerausscheidern zu. In einer Irrenanstalt wurden z. B. durch eine in der Gemüseputzküche beschäftigte Imbezille, die später als Trägerin ermittelt wurde, zwei zeitlich übereinstimmende, räumlich aber weit entfernte Infektionen verursacht. Eine andere Dauerausscheiderin infizierte im Laufe von 12 Jahren jedesmal beim Zuzug neuer Dienstleute im ganzen 15 Personen. Kranke, die in der Rekonvaleszenz über 10 Wochen Typhusbazillen ausschieden, wurden sechsmal festgestellt (3 Frauen, 3 Männer). Nach der Ansicht *Hilgermanns* ist die hauptsächlichste Ursache für das Ausbleiben oder nur vereinzelte Auftreten von Typhuserkrankungen in der Umgebung von Bazillenträgern darin zu suchen, daß die Virulenz der Bazillen bei ihrem parasitären Leben im Körper des Keimträgers ständig abnimmt. Für Neuerkrankungen wäre demnach jedesmal eine besondere Erkrankungsdisposition vorauszusetzen.

Alle Bemühungen, die Typhusbazillenträger durch therapeutische Maßnahmen unschädlich zu machen, waren bisher ergebnislos. Auch die Hoffnung, daß man auf chirurgischem Wege durch Exstirpation der Gallenblase weiterkomme, scheint sich nach neueren Erfahrungen nicht zu erfüllen. Ein dauerndes Aufhören der Ausscheidung wurde in zwei von *Dehler* mitgeteilten, sorgfältig kontrollierten Fällen durch die Operation nicht erreicht. Anscheinend wuchern die Bazillen bei den Dauerausscheidern nicht nur auf der Schleimhaut der Gallenblase, sondern auch in der entzündeten Schleimhaut der Gallengänge und in den Gallenkapillaren; möglicherweise kommen auch noch andere Körperorgane in Betracht. Die Typhusschutzimpfung hat sich weder zur Unschädlichmachung der Bazillenträger bewährt, noch kann sie zum Schutze der von solchen unmittelbar bedrohten Personen allgemein eingeführt werden.

Übertragung der Erreger.

Für die Verbreitung des *Eberth-Gaffky*schen Bazillus in der Natur sind also die mannigfachsten Gelegenheiten geboten. Bei der Über-

tragungsweise auf den Menschen sind nun zwei Arten der Verbreitung möglich, die zwar bei Epidemien vielfach nebeneinander vorkommen, aber dennoch prinzipiell zu unterscheiden sind. Es sind dies: 1. die Übertragung durch zahlreichen Menschen gleichzeitig zugängliche Vehikel (namentlich Wasser und Milch) und 2. die Verbreitung von Person zu Person. Die erste Verbreitungsart, die zu mehr oder minder ausgedehnten Epidemien führt, ist bei der Verseuchung von Trinkwasser gegeben, ferner bei der Verunreinigung von Milch und anderen Nahrungsmitteln, wenn diese an mehrere Konsumenten geliefert werden. Die zweite Art umfaßt die sogenannten Kontaktinfektionen.

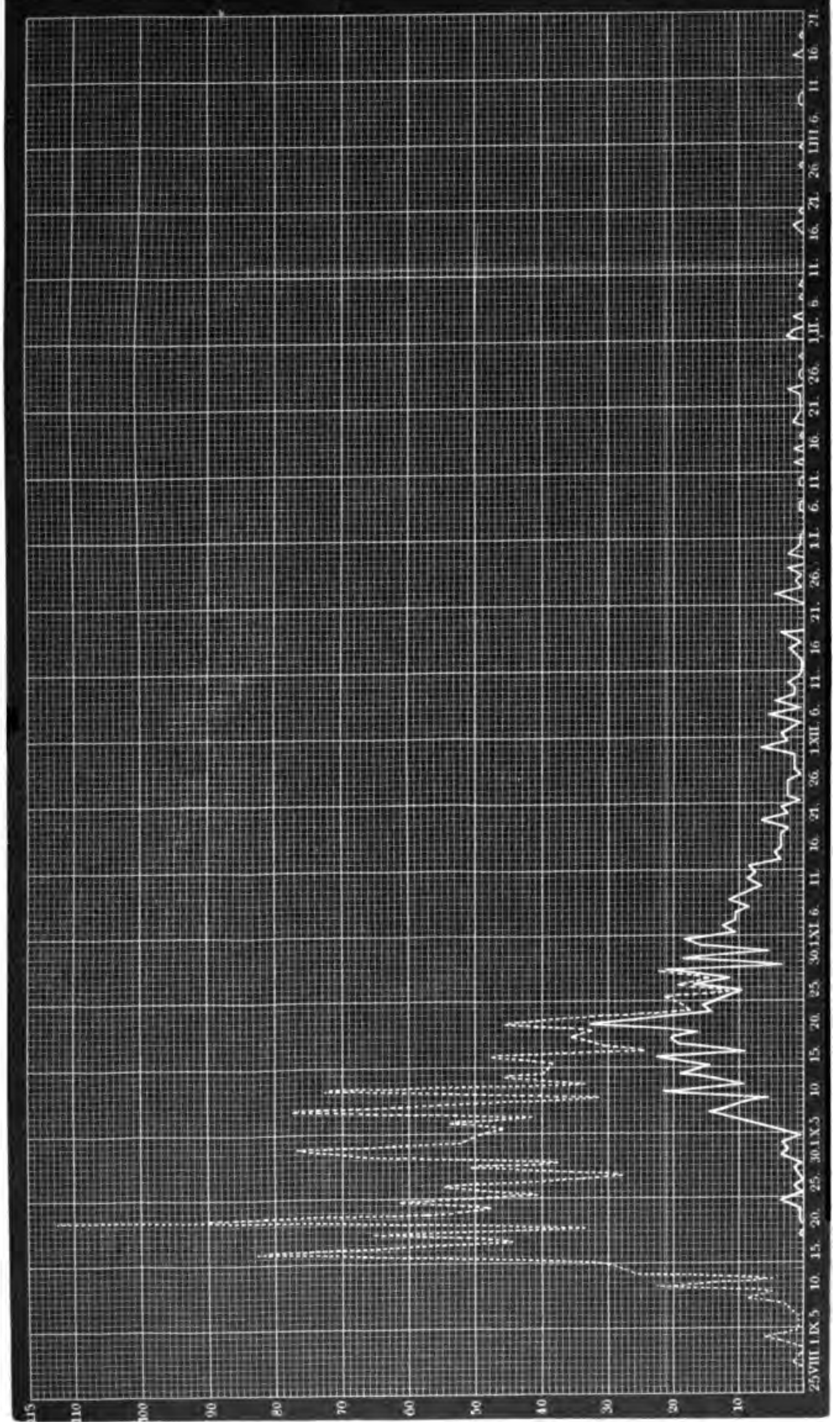
Trinkwasserepidemien.

Wenn wir zunächst auf die erstgenannte Verbreitungsweise eingehen, so ist die Bedeutung der durch Trinkwasser entstehenden Typhusepidemien allgemein bekannt. Die meisten großen Typhusepidemien sind auf Trinkwasserinfektionen zurückzuführen. Der Nachweis der Erreger in dem Wasser (Untersuchungsmethoden s. S. 257—258) ist zwar sehr schwierig, nicht nur deshalb, weil wegen der langen Inkubationszeit des Typhus meist erst dann eine Untersuchung des als Infektionsquelle verdächtigen Wassers vorgenommen wird, wenn die Typhusbazillen längst wieder aus ihm verschwunden sind, sondern auch aus dem Grunde, weil wir noch kein Typhusanreicherungsverfahren besitzen. Aber auf indirektem Wege ist bei vielen Epidemien der Beweis zu erbringen, daß die Verbreitung des Infektionsstoffes durch das Trinkwasser erfolgte. Am einfachsten und durchsichtigsten pflegen die Verhältnisse in dieser Beziehung auf dem Lande zu liegen, wo eine Verseuchung offener Brunnen durch Zuflüsse aus nahegelegenen infizierten Abortgruben oder Düngerhaufen oft sehr einleuchtend erscheint. Man kann bei Besichtigung der Brunnen sehr häufig feststellen, daß durch die undichten Wände seitliche Zuflüsse, kenntlich an den Schmutzstreifen der Brunnenwände, in das Innere des Kessels münden, oder daß auch von oben her, namentlich bei Regengüssen, direkt Schmutzwasser eindringen kann. Wenn man dann weiß, daß in dem betreffenden Gehöft ein Mensch an Typhus erkrankt war und auf weiteres Befragen erfährt, daß dessen Dejekte auf dem Düngerhaufen ausgegossen oder seine Wäsche am Brunnen gewaschen wurde, so bietet die epidemiologische Erklärung von Typhuserkrankungen bei Menschen, die Wasser aus jenem Brunnen genossen hatten, keinerlei Schwierigkeiten.

Noch wichtiger als die Verseuchung von Brunnenwasser ist diejenige von zentralen Wasserwerken, die größere Städte versorgen. Am meisten gefährdet sind Filterwerke, die ihr Rohwasser aus Flußläufen entnehmen. Es sind in der Literatur zahlreiche klassische Beispiele solcher Epidemien beschrieben worden, bei denen die Entnahmestelle der Wasserleitung in unmittelbarer Nähe von Kanalisationsausflüssen lag oder in denen nachweislich in der Nähe der Entnahmestellen Dejekte von Typhuskranken in den Fluß geschüttet wurden. Selbst wenn das in die Leitung gepumpte Flußwasser vorher filtriert wurde, ist die Möglichkeit einer Verseuchung des Trinkwassers nicht ausgeschlossen, denn jede Filtration kann bekanntlich einmal versagen, wenn nicht die einzelnen Filterbetten ständig der genauesten bakteriologischen Kontrolle bezüglich der Filtrationskraft unterliegen.

Selbst Wasserleitungen, die lediglich Quellwasser führen, können gelegentlich, wenn auch nicht so häufig wie die aus Flüssen, Teichen

Fig. 42.



Verlauf einer Typhusepidemie in Gelsenkirchen. (Punktierte Linie: Wasserinfektion. Ausgezogene Linie: Kontaktinfektion.)

oder Seen gespeisten, zu Typhusepidemien Veranlassung geben. Die Infektion des Quellwassers ist nicht nur möglich am Orte des Zutagetretens der Quelle, z. B. wenn diese nicht einwandfrei gefaßt ist, sondern schon früher kann eine Verunreinigung mit Typhusbazillen erfolgen, wenn im tributären Gebiete oberflächlich verlaufende Zuflüsse mit Dejekten Typhuskranker in Berührung kommen. In vielen Gesteinsarten finden sich nämlich größere Spalten, die direkt von der Oberfläche zu der in der Tiefe verlaufenden Wasserader führen.

Abgesehen von der Verseuchung des Rohwassers können Wasserleitungsepidemien natürlich auch dadurch entstehen, daß innerhalb des Rohrnetzes sich irgendwo eine Infektionsmöglichkeit bietet. Die Epidemie wird sich dann, je nach der Lage der Infektionsstelle, vielleicht nicht auf das ganze Versorgungsgebiet der Leitung erstrecken, sondern nur auf die Versorgungsgebiete einzelner Rohrabschnitte. Solche Möglichkeiten sind z. B. bei Rohrbrüchen oder Reparaturen am Leitungsnetz gegeben, wenn in der Nähe der Bruchstelle eine Ansaugung von Abwasser aus undichten Kanalisationsrohren oder sonstwie verseuchtem Material möglich ist. Der in der Wasserleitung herrschende Druck schließt das Eintreten fremder Wässer in die Leitung keineswegs immer aus, da unter bestimmten Bedingungen Saugwirkung eintreten kann. Jedoch sind die Bedingungen für eine derartige Infektionsmöglichkeit verhältnismäßig selten gegeben.

Trinkwasserepidemien haben meist einen explosionsartigen Charakter, d. h. es treten etwa 2—3 Wochen nach der Verseuchung des Wassers fast gleichzeitig zahlreiche Erkrankungen auf. Nur wenn sich die Verunreinigung auf eine längere Zeit erstreckt, können sich auch die Erkrankungen über einen längeren Zeitraum hinziehen, sonst aber fällt die Kurve der Erkrankungsziffern schnell wieder ab und nur die Kontaktfälle, die natürlich bei allen Epidemien eine gewisse Rolle spielen, folgen noch nach. Als Beispiel einer Trinkwasserepidemie ist in der in Fig. 42 wiedergegebenen Kurve diejenige von Gelsenkirchen in ihrem Verlauf graphisch dargestellt worden, weil sie gleichzeitig die Bedeutung der Kontaktinfektion sehr deutlich illustriert. Im übrigen gilt hier natürlich das gleiche, was über den Verlauf von Choleraepidemien früher auseinandergesetzt wurde.

Der Nachweis der Entstehungsursache wird bei Wasserepidemien derart zu führen sein, daß die örtliche Ausdehnung der einzelnen Fälle auf das genaueste mit dem Versorgungsgebiet des verdächtigen Wassers verglichen wird. Einzelne Häuser oder Familien, die nicht auf den Genuß jenes Wassers angewiesen waren, bleiben auch von Erkrankungen verschont, andrerseits werden alle diejenigen Stadtteile oder Häuser, die das verseuchte Wasser verwendeten, in annähernd gleichem Maße betroffen. Wenn der Beweis, daß eine Wasserepidemie vorliegt, auf diese Weise gelungen ist — und dieser Beweis ist mitunter recht schwierig —, dann gilt es festzustellen, wie die Infektion des Wassers mit *Eberth-Gaffky*schen Bazillen zustande gekommen ist. Man wird hierzu allen Typhusfällen genau nachzugehen haben, die zur Zeit der Wasserverseuchung, also etwa 2—3 Wochen vor dem Beginne der epidemischen Ausbreitung, vorlagen, und man wird dann vielfach den Ort der Infektion mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit nachweisen können.

Infektionen durch Gebrauchswasser.

Nächst dem Trinkwasser spielt auch das Gebrauchswasser mitunter eine bedeutsame Rolle bei der Typhusverbreitung. Wenn in typhusbazillenhaltigem Wasser Eß- und Trinkgeräte gespült werden, so kann auch auf diese Weise eine Infektion des Menschen stattfinden. Ferner sind mehrfach Typhusfälle beschrieben worden, die zweifellos auf infiziertes Badewasser zurückzuführen sind. Immerhin sind Infektionen durch verseuchte Gebrauchswässer selten, denn es werden hier immer nur sehr geringe Mengen des infizierten Wassers zur Aufnahme beim Menschen kommen.

Nahrungsmittelinfektionen.

Wenden wir uns nun den Typhusinfektionen zu, die auf den Genuß infizierter Nahrungsmittel zurückzuführen sind, so spielt hier die Milch, abgesehen vom Wasser, die bedeutendste Rolle. Die Milch ist ja bekanntlich ein guter Nährboden für Typhusbazillen und diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß auch durch die Milch gelegentlich größere Typhusepidemien entstehen können. Es sind zahlreiche Massenerkrankungen beobachtet und beschrieben worden, deren Ausbreitungsgebiet sich völlig mit der Versorgung mit Milch von einer Zentralstelle aus deckte, und bei denen z. B. festgestellt wurde, daß sich unter dem Molkereipersonal ein Dauerausscheider befand oder daß die Milchkannen in typhusverseuchtem Wasser gespült waren. Wenn auch im letzterwähnten Falle nur geringe Mengen des Infektionsstoffes an solchen Kannen haften bleiben, so findet doch in der Milch, die längere Zeit in ihnen aufbewahrt und transportiert wird, eine derartige Vermehrung der Typhusbazillen statt, daß sie zur Infektion der sie genießenden Menschen völlig ausreicht. Namentlich Sammelmolkereien spielen hier oft eine verhängnisvolle Rolle. Man wird zur Klärung der Infektionsquelle Untersuchungen bei dem gesamten Personal vornehmen müssen und wird nötigenfalls auch in den einzelnen Gehöften, von denen die Sammelmolkerei ihre Milch bezieht, nach frischen oder abgelaufenen Typhusfällen zu forschen haben. Bei Milchepidemien wird man vielfach finden, daß Frauen und Kinder an der Gesamtzahl der Fälle in auffallend höherem Grade beteiligt sind als Männer, weil letztere viel weniger Milch zu genießen pflegen. Auch Butter und Käse spielen gelegentlich als Vehikel für Typhusbazillen eine bedeutungsvolle Rolle.

Alle Nahrungsmittel, die in rohem Zustande genossen werden, können gelegentlich zu Typhusübertragungen führen. Häufig trifft dies wohl für Salat, Obst und Gemüse zu, die durch infiziertes Wasser, beispielsweise auf Rieselfeldern, oder durch die Hände der Lieferanten, wenn sich in deren Häusern Typhuskranke oder Dauerausscheider befinden, leicht verunreinigt werden können. Als direkte Ursache einzelner Erkrankungen werden sich diese Infektionsquellen naturgemäß nur selten nachweisen lassen, doch kommt ihnen sicherlich, namentlich für so viele dunkle Typhusfälle in Großstädten mit einwandfreiem Trinkwasser, eine Bedeutung zu.

Mehrfach sind Typhusfälle auch auf den Genuß infizierter Austern zurückgeführt worden. Die Austernbänke liegen bekanntlich oft direkt an Flußmündungen und sind daher der Gefahr einer Verseuchung ausgesetzt. Da experimentell nachgewiesen worden ist, daß sich in Austern die *Eberth-Gaffky*schen Bazillen bis zu 20 Tagen lebend erhalten können, so ist an der Möglichkeit der Verbreitung des Typhus durch infizierte Austern nicht zu zweifeln.

Bedeutung des Bodens, der Luft und der Insekten.

Der Boden wird nur in seltenen Fällen zur Verbreitung von Typhusbazillen Veranlassung geben. Wir wissen zwar, daß die Typhuserreger sich unter gewissen Voraussetzungen lange Zeit im Boden in virulentem Zustande halten können, aber eine Vermehrung findet im Boden zweifellos nicht statt. Daß gelegentlich bei Erdarbeiten aus einem verseuchten Boden Typhuskeime durch die Hände, Stiefel oder Kleider der Arbeiter verschleppt werden und dann zu Infektionen führen können, läßt sich nicht bestreiten. Doch wird diese Möglichkeit praktisch nur äußerst selten ins Gewicht fallen, ebenso wie die Möglichkeit, daß infizierte Bodenpartikelchen einmal zur Verunreinigung von Eßwaren Veranlassung geben könnten. Auch die Luft kommt praktisch für die Übertragung von Typhusbazillen wohl nicht in Betracht.

Insekten sind mehrfach als Überträger des Typhusbazillus angeschuldigt worden. Wenn eine große Bedeutung dieser Verbreitungsart wohl kaum zuzuschreiben ist, so kann ihre Möglichkeit doch keineswegs geleugnet werden. Fliegen z. B. können, wie experimentell festgestellt wurde, die *Eberth-Gaffky*schen Bazillen, die sie von Dejekten aufgenommen haben, auf Nahrungsmittel übertragen.

Kontaktinfektionen.

Es muß nun auf diejenige Form der Typhusverbreitung eingegangen werden, bei der die Infektionserreger mehr oder minder unmittelbar von Person zu Person übertragen werden. Man hat dieser Art der Verbreitung erst in neuerer Zeit die Beachtung geschenkt, die sie verdient. Bei genauer Verfolgung der in einzelnen Stadtteilen, Häusern oder gar in einzelnen Familien vorgekommenen Typhusfälle läßt sich sehr oft beobachten, daß mehrere Wochen nach der Erkrankung eines Menschen ein weiterer Fall auftritt und daß dann von solchen Fällen aus eine ganze Kette von Neuerkrankungen ausgeht, immer in Zwischenräumen von etwa 2—3 Wochen (sog. „Typhushäuser"). Eine gemeinsame Infektionsquelle läßt sich hier natürlich der zeitlichen Verhältnisse wegen ausschließen, es müssen vielmehr jene späteren Fälle in ursächlichen Zusammenhang mit den früheren Erkrankungen gebracht werden. Und die Infektionsmöglichkeit ist meist unschwer zu finden. Die Pflege Typhuskranker und der Verkehr mit solchen bedingt ja so mancherlei Gelegenheiten, mit Typhusbazillen in unmittelbare Berührung zu kommen. Nicht nur die Fäkalien und der Harn, sondern auch die beschmutzte Wäsche, das Badewasser und vielfach die Gebrauchsgegenstände der Kranken, in selteneren Fällen auch das Sputum, können große Mengen der Erreger enthalten und bieten für denjenigen, der unachtsam mit ihnen umgeht, eine ständige Gefahr.

Über die Frage, wann in der Regel die Ansteckungen von den Kranken ausgehen, konnten von *Klinger* bei 812 Infektionen sicher verwertbare Beobachtungen gesammelt werden. Bei ihnen erfolgte die Ansteckung an typhuskranken Menschen

in der 1. Woche der Inkubation	. . .	33mal
„ „ 2. „ „ „	. . .	150 „
„ „ 1. „ nach Krankheitsbeginn		187 „
„ „ 2. „ „ „		158 „
„ „ 3. „ „ „		116 „
„ „ 4. „ „ „		59 „
„ „ 5. „ „ „		34 „

in der	6.	Woche	nach	Krankheitsbeginn	22 mal
„ „	7.	„	„	„	14 „
„ „	8.	„	„	„	16 „
„ „	9.	„	„	„	15 „
„ „	10.	„	„	„	8 „

An der Tatsache, daß der Typhuskranke schon vor dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen infektiös ist, kann nicht mehr gezweifelt werden. Daß Kontaktinfektionen sehr häufig sind, beweisen die zahlreichen Typhusfälle, die unter dem Pflegepersonal der Krankenhäuser vorkommen. Bei der Pflege Typhuskranker im Hause wird naturgemäß aus Unkenntnis der Gefahr noch viel unvorsichtiger gehandelt. Die Typhusbazillen gelangen also vielfach an die Hände von Gesunden, die sich mit Typhuskranken beschäftigen, und können entweder von den infizierten Händen aus direkt in den Mund jener Personen kommen oder aber erst durch Vermittlung von Nahrungsmitteln. Daß auch Verschleppungen durch Gebrauchsgegenstände in andere Häuser vorkommen, läßt sich nicht mehr bezweifeln, seit experimentell bewiesen wurde, daß sich die Erreger auf allen möglichen Gegenständen längere Zeit virulent erhalten. Eine große Rolle spielen auch hier die Kinder, die in der Schule und bei gemeinsamem Spiel sehr oft den Infektionsstoff weitertragen. In ländlichen Verhältnissen bringen sie sicherlich häufig auch an dem Schuhwerk Typhusbazillen in die Wohnungen. Wir besprachen bereits, wie die freien Anschauungen der Dorfbewohner über die Deponierung der Entleerungen eine weite Verbreitung der Typhusbazillen in Höfen, Straßen und Ställen herbeiführen. Auch beschmutzte Aborte tragen zur Verbreitung des Infektionsstoffes bei.

Alles dies macht es leicht erklärlich, warum die Kontaktinfektionen epidemiologisch von so großer Bedeutung sind. Ihre Häufigkeit hängt von dem allgemeinen hygienischen Kulturzustand der Bevölkerung ab. Kontaktinfektionen kommen aber überall vor und schließen sich stets bei größeren Epidemien in längerer Kette an einzelne Fälle an. Sie spielen eine besonders große Rolle in endemisch durchseuchten Gebieten, wo mit der Infektionsgelegenheit naturgemäß auch die Zahl der Kontaktinfektionen steigt, ferner in großen Städten, wo infolge dieser Übertragungsweise der Typhus nie ganz aufhört, und besonders auch zu Kriegszeiten, in denen bei den dicht zusammengedrängten Menschenmassen, zumal es häufig an Wasser mangelt, die Reinlichkeit leiden muß. Die Kontaktinfektionen bilden dann auch wieder die Quellen gelegentlicher epidemischer Ausbreitungen der Seuche, die durch Trinkwasser- oder Milchepidemien zustande kommen. *Frosch* äußert sich über die Verbreitungsweise des Typhus in endemisch verseuchten Gegenden sehr treffend folgendermaßen: „Die Wasser- usw. Epidemien sind gewissermaßen nur die Symptome des Übels, die an die Oberfläche schießenden Triebe des im Verborgenen wuchernden Unkrautes, dessen Wurzeln und Zweige eben die Kontaktinfektionen, die langsame und ständig andauernde Verseuchung der Volksmasse bilden. Der Kampf gegen den Unterleibstyphus muß deshalb da, wo der Typhus endemische Verbreitung gewonnen hat, mit aller Energie unausgesetzt gerade gegen diese unaufhörlich drohende Gefahr geführt werden, die bei der geringen Zahl der täglichen Opfer leicht unterschätzt wird und der allgemeinen Aufmerksamkeit und Würdigung entgeht. Mit der Einschrän-

kung der Kontaktinfektion werden von selbst die Gelegenheiten zu den schweren Wasserepidemien, seien es Brunnen- oder Leitungsepidemien, eingeschränkt werden."

Bekämpfung und Prophylaxe. Die Grundlagen für eine rationelle Bekämpfung des Abdominaltyphus sind durch die Erfahrungen gegeben, die bei den ätiologisch-epidemiologischen Forschungen gewonnen sind. Der mit Typhusbazillen behaftete Mensch, daran ist nicht zu zweifeln, ist die Hauptquelle, aus der der Infektionsstoff in die Außenwelt gelangt. Wenn jeder einzelne Typhusfall sofort erkannt und als Infektionsquelle unschädlich gemacht werden könnte, so würde der Typhus sehr bald ausgerottet werden.

In erster Linie wird es also auf möglichst frühzeitige Erkennung der ersten Fälle in einem bis dahin typhusfreien Ort ankommen. Und gerade in dieser Beziehung sind, wie wir sahen, große Schwierigkeiten gegeben, weil unsere diagnostischen Methoden im Beginne der Erkrankung sehr häufig versagen. Die obligatorische Meldepflicht für alle Typhuserkrankungs- und -verdachtsfälle ermöglicht es, schon frühzeitig die Aufmerksamkeit der Behörden auf das Bestehen von Infektionsquellen zu lenken. Die Kranken sind nach Möglichkeit zu isolieren und alle ihre Ausscheidungen, vor allem Faezes und Harn, vor der Beseitigung durch sichere Desinfektion unschädlich zu machen. Weiterhin ist der Desinfektion des Badewassers, der Wäsche und der Gebrauchsgegenstände peinlichste Sorgfalt zu widmen. Die soeben besprochenen Maßnahmen sind so lange streng durchzuführen, bis die mehrmalige bakteriologische Untersuchung der Darmentleerungen, des Harns und erforderlichenfalls auch des Auswurfs dauerndes Fehlen von Typhusbazillen ergeben hat. Daß das Pflegepersonal sachgemäß zu instruieren und zu peinlichster Sauberkeit an sich selbst anzuhalten ist, ist selbstverständlich.

Sehr viel kommt bei der Bekämpfung des Typhus darauf an, daß Bazillenträger und Dauerausscheider möglichst vollzählig und bald ermittelt werden. *Weber* zog mit ausgezeichnetem Erfolg zu diesen Untersuchungen nicht den Stuhl der verdächtigen Personen heran, sondern deren galligen Mageninhalt. Er ließ sie 200 *ccm* Öl trinken, heberte nach $^1/_2$ Stunde den Mageninhalt, dem sich dann fast stets rückläufige Galle beigemischt hat, aus und konnte in der sich abscheidenden öligen Schicht Typhusbazillen wiederholt in großen Mengen nachweisen, wo die Stuhluntersuchung versagte. Durch Kontrolle aller Rekonvaleszenten und namentlich durch planmäßige Untersuchung der sog. Typhushäuser sowie aller Irrenanstalten, Gefängnisse, Siechenhäuser, Waisenhäuser usw., in denen erfahrungsgemäß Typhus nistet, wird sich viel erreichen lassen. Nach der Feststellung der Bazillenträger wird man mit sorgsamer Überwachung, Belehrung und Erziehung der Dauerausscheider zu geeigneter Selbstdesinfektion auskommen. Für die Unterweisung der Hausfrauen aus den am meisten bedrohten ärmeren Bevölkerungsschichten würden weibliche Hilfskräfte (Schwestern, Mitglieder der Frauenhilfsvereine usw.) sehr geeignet sein. Besondere Beachtung verdienen natürlich diejenigen Typhusbazillenausscheider, die durch ihren Beruf in die Lage kommen können, eine Infektion von Nahrungsmitteln herbeizuführen, wie z. B. Angestellte in größeren Küchenbetrieben, Milchzentralen usw.

Alle Bemühungen, die Typhusbazillenträger durch therapeutische Maßnahmen unschädlich zu machen, waren bisher ergebnislos. Auch die

Hoffnung, daß man auf chirurgischem Wege, durch Exstirpation der Gallenblase, dieses Ziel erreichen könne, scheint sich nach neueren Erfahrungen nicht zu erfüllen. Die aktive Immunisierung hat hier ebenfalls versagt.

Die gesetzlichen Unterlagen für die Bekämpfung des Abdominaltyphus sind im preußischen Seuchengesetz von 1905 und den dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen enthalten. Diese letzteren sind nach den Entwürfen des Referenten für das Seuchenwesen in Preußen, *M. Kirchner*, von einer Kommission namhafter Hygieniker und Bakteriologen ausgearbeitet worden.

Außer der Durchführung der soeben besprochenen Maßnahmen wird auch die allgemeine Assanierung der Städte und Dörfer für die Typhusbekämpfung unschätzbare Dienste leisten, namentlich die Beschaffung einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und eine sachgemäße Beseitigung der Abfallstoffe. Daß diese beiden Forderungen auf dem Lande fast überall noch unerfüllt sind, ist bekannt, und deshalb bieten für Städte die umliegenden Dörfer stets eine große Gefahr betreffs der Neueinschleppung der Seuche. Zunächst können Typhusfälle in benachbarten Dörfern für die Wasserversorgung der Städte dadurch verhängnisvoll werden, daß die Flußläufe, aus denen vielfach die Wasserwerke ihr Rohwasser beziehen, oder bei Quellwasserversorgung die tributären Gebiete verseucht werden. Auch die Einfuhr von Obst, Gemüse, Salat und nicht zuletzt auch von Milch aus infizierten Dörfern bilden ständige Gefahren. Alle diese Produkte sollten mehr als bisher sanitätspolizeilicher Kontrolle unterstehen, wenn in den Ortschaften, aus denen sie geliefert werden, Typhusfälle gemeldet sind. Bei gehäuften Erkrankungen in einer Ortschaft sollte die Ausfuhr direkt verhindert werden. Auch in den Städten ist der Vertrieb der Nahrungsmittel zu überwachen, denn auch hier könnten Erkrankungen in der Familie oder unter dem Dienstpersonal der Lieferanten zur Ausbreitung von Typhuserregern Veranlassung geben. Daß zur Vermeidung von Trinkwasserepidemien die Wasserversorgung, und zwar zentrale Anlagen wie öffentliche Brunnen, dauernd strenger Überwachung durch sachverständige Organe der Sanitätspolizei unterliegen müssen, ist selbstverständlich. Eine wesentliche Unterstützung wird die Typhusbekämpfung erfahren durch Belehrung der Bevölkerung über die Verbreitungsweise der Typhusbazillen und die Gefahren, die von Dauerausscheidern ausgehen.

Daß eine sachgemäße Bekämpfung des Typhus nach den hier geschilderten Grundsätzen auch in endemisch durchseuchten Gebieten unverkennbare Erfolge zeitigt, zeigen die Erfahrungen im südwestlichen Deutschland. Nach den Zusammenstellungen *Klingers* zeigte sich in den Jahren 1905—1907 eine Abnahme der Erkrankungen im

Reg.-Bez. Trier	von	1116	auf	872, d. i.	von	12·0 $^0/_{000}$	auf	9·2 $^0/_{000}$ d. Einw.,
Bez. Lothringen	„	827	„	504, d. i.	„	13·4 „	„	8·2 „ „ „
„ Unterelsaß	„	580	„	355, d. i.	„	8·4 „	„	5·2 „ „ „

Im gesamten Bekämpfungsgebiete wurden festgestellt

1904	3491	Erkrankungen	mit	317	Todesfällen,
1905	2635	„	„	270	„
1906	2473	„	„	244	„
1907	1979	„	„	215	„

Die mitgeteilten Zahlen sind um so bedeutungsvoller, wenn man berücksichtigt, daß im letzten Jahrzehnt vor Einsetzen der planmäßigen Bekämpfung ein Rückgang der Typhusmorbidität in jenen Landesteilen nicht zu bemerken war, und daß durch die unausgesetzte und sich immer wirksamer gestaltende Aufklärungsarbeit der Stationen jetzt alljährlich eine große Zahl von leichteren Infektionen ermittelt und verrechnet wird, die früher der Feststellung entgingen. Es kann damit gerechnet werden, daß nach den bisherigen Erfahrungen die zukünftige Wirksamkeit der hier nach *R. Kochs* Prinzipien im großen arbeitenden Organisation in noch steigendem Maße von Erfolg gekrönt sein wird.

Über die persönliche Prophylaxe ist bereits gesagt worden, daß für solche Personen, die der Gefahr einer Typhusinfektion in besonderem Maße ausgesetzt sind, die Typhusschutzimpfung in Frage kommt.

In Kriegszeiten ist, abgesehen von der Schutzimpfung, der Versorgung der Truppen mit einwandfreiem Trinkwasser (fahrbare oder tragbare Wassersterilisierungsapparate) und ferner der Beseitigung der Abfallstoffe in den Feldlagern die größte Sorgfalt zu widmen. Die Belegung endemisch durchseuchter Ortschaften ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Literatur.

Neufeld, Typhus. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 2, 1903.
Lentz, Immunität bei Typhus. Ebenda, Bd. 4, 1904.
Kutscher, Abdominaltyphus. Ebenda, Ergänzungsband 1, 1907.
Lösener, Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 12.
Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
Schottelius, Münchener med. Wochenschr., 1895.
Pfeiffer und *Kolle*, Deutsche med. Wochenschr., 1895 u. 1896. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
Gaffky, Mitteil. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884.
Endo, Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 35.
Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 52.
Kamen, Prophylaxe etc. der Infektionskrankheiten. Wien 1896.
Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl. Leipzig, A. Barth, 1909.
Marx, Experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. 2. Aufl. Berlin, A. Hirschwald, 1907.
Wright, British med. journal, 1900. — The Lancet, 1900/1901.
Gruber, Wiener klin. Wochenschr., 1896. — Münchner med. Wochenschr., 1897.
Ficker und *Hoffmann*, Weiteres über den Nachweis von Typhusbazillen. Arch. f. Hyg., Bd. 49.
Lentz und *Tietz*, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen. Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 49. — Klin. Jahrb., Bd. 14, 1905.
Entstehung, Verhütung und Bekämpfung des Typhus bei den im Felde stehenden Armeen. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 17, 1900.
Klinger, Über neuere Methoden zum Nachweis des Typhusbazillus in den Darmentleerungen. Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 24.
Conradi, Ein Verfahren zum Nachweis der Typhuserreger im Blut. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 2.
Müller und *Gräf*, Münchener med. Wochenschr., 1906.
Widal, Semaine médicale, 1896.
Widal und *Sicard*, Annales de l'Institut Pasteur, 1897.
Forster und *Kayser*, Über das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und „Typhusbazillenträgern“. Münchener med. Wochenschr., 1905, Nr. 31.
Schottmüller, Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Curschmann, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Conradi, Über Kontagiosität des Typhus. Klin. Jahrbuch, Bd. 17, 1907.
Lentz, Über chronische Typhusbazillenträger. Klin. Jahrbuch, Bd. 14, 1905.
Kayser, Über die Gefährlichkeit von Typhusbazillenträgern. Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24.

Simon, Über Cholecystitis typhosa als Ursache chronischer Typhusbazillenausscheidung. Klin. Jahrbuch. Bd. 17, 1907.
Neufeld, Zeitschr. f. Hyg., 1890, Bd. 30.
E. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902.
Tavel, Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
Gärtner, Die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus. Klin. Jahrbuch, Bd. 9, 1902.
Frosch, Über regionäre Typhusimmunität. Festschrift für *R. Koch.* Jena, G. Fischer, 1903.
Newman, The Practitioner, 1904.
Musehold, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, 1903.
R. Koch, Die Bekämpfung des Typhus. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 21.
Kirchner, Über den heutigen Stand der Typhusbekämpfung. Klin. Jahrbuch, Bd. 17, 1907.
Frosch, Die Grundlagen und ersten Erfahrungen in der modernen Typhusbekämpfung. Ebenda.
Wright, Über Typhusschutzimpfung. Jena, G. Fischer, 1906.
Gaffky, Kolle, Hetsch und *Kutscher,* Über Typhusschutzimpfungen. Klin. Jahrbuch, Bd. 14.
Kuhn, Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe für Südwestafrika. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 8.
M. Neisser und *Shiga,* Deutsche med. Wochenschr., 1903.
v. Drigalski und *Conradi,* Zeitschr. f. Hyg., 1902.
Bassenge und *Rimpau,* Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschrift für *R. Koch.* Jena, G. Fischer, 1903.
Frosch, Die Verbreitung des Typhus durch sog. „Dauerausscheider" und „Bazillenträger". Klin. Jahrbuch, Bd. 19, 1908.
J. Koch und *Chiarolanza,* Typhusbazillen und Gallenblase. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 1909.
v. Stenitzer, Über die Toxine (Endotoxine) der Typhusbazillen. Handb. d. Methodik und Technik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi.* Jena, G. Fischer, Bd. 1, 1908. — Typhusantitoxin. Ebenda, Bd. 2, 1909.
Klinger, Epidemiologische Beobachtungen bei der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Arb. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt Bd. 30, 1909.
Lüdke, Untersuchungen über Wesen, Frühdiagnose und spezifische Therapie des Abdominaltyphus. Münchener med. Wochenschr., 1910, Nr. 22—23.

18. VORLESUNG.

Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen.

Geschichtliches.

Der Paratyphus ist in ätiologischer und epidemiologischer Hinsicht erst in neuerer Zeit von dem Abdominaltyphus abgetrennt worden. Die Aufmerksamkeit der Bakteriologen wurde auf ihn als Krankheit sui generis zuerst 1896 gelenkt durch Befunde von *Achard* und *Bensaude*, denen einige Jahre später entsprechende Beobachtungen von *Schottmüller* und *Kurth* folgten. Diesen Autoren gelang es, bei Krankheitsfällen, die unter den klinischen Erscheinungen des Typhus abdominalis verliefen, aus dem Blut oder aus den Dejekten Bakterien zu isolieren, die von dem Serum der Kranken in ziemlich starken Verdünnungen noch agglutiniert wurden, während Typhusbazillen durch dasselbe Serum sich kaum stärker als durch normales menschliches Serum beeinflußt zeigten. Diese Bakterien unterschieden sich kulturell, durch Tierpathogenität und durch biologische Eigenschaften von den echten Typhusbazillen und wurden als Bac. paratyphi bezeichnet. Im Laufe der nächsten Jahre häuften sich diese Befunde nicht nur bei vereinzelten typhusverdächtigen Krankheitsfällen, sondern es wurden Paratyphusbazillen auch als Erreger von kleineren oder größeren Epidemien mehrfach nachgewiesen. Ihre Beschreibung stimmte mit der von *Schottmüller* und *Kurth* gegebenen überein.

Infolge Verbesserung der bakteriologischen Methoden wurde weiterhin bei Untersuchung von sporadischen und gehäuften Erkrankungen, die unter dem Bilde der infektiösen, mit Fieber einhergehenden Fleischvergiftung verlaufen, festgestellt, daß die Erreger auch dieser Krankheit, welch erstere bereits früher von *Gärtner* in einigen wenigen Fällen gefunden und beschrieben und als Bac. enteritidis bezeichnet worden waren, dem Paratyphusbazillus sehr nahe stehen oder zum größten Teil mit ihm identisch sind. Seitdem ist der Paratyphusbazillus bei so zahlreichen typhusähnlichen Erkrankungen und sog. Fleischvergiftungen gefunden worden, daß der Paratyphus nicht nur in Deutschland und anderen europäischen Ländern, sondern z. B. auch in Nordamerika, Japan usw. als weitverbreitete Infektionskrankheit sui generis gelten muß.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich zunächst auf die heute allgemein als „Typus B“ *(Schottmüller)* bezeichnete Art des Paratyphusbazillus, die im Vergleich zu dem später gesondert zu besprechenden Typus A *(Brion-Kayser)* bei weitem häufiger vorkommt und viel größere Bedeutung hat.

Der Paratyphusbazillus Typus B. Morphologie.

Der Paratyphusbazillus gehört einer Gruppe von Bakterien an, die man allgemein als „Paratyphus- oder Hogcholeragruppe“ bezeichnet, und die außer den bei typhusähnlichen Erkrankungen des Menschen

gefundenen Mikroorganismen den Hogcholera- oder Schweinepestbazillus, den Mäusetyphusbazillus, den Psittakosebazillus und eine bestimmte Art von Fleischvergiftungsbakterien umfaßt. Mit den heutigen diagnostischen Hilfsmitteln ist es uns nicht sicher möglich, die einzelnen Vertreter dieser Gruppe voneinander zu trennen.

Der typische Paratyphus B-Bazillus ist ein kleines Stäbchen von der Größe des Typhusbazillus. Seine Beweglichkeit ist außerordentlich lebhaft und erinnert an diejenige der Vibrionen; sie hat für den Geübten etwas recht Charakteristisches und unterscheidet sich augenfällig von der mehr schlängelnden Bewegung der Typhusbazillen. Der Paratyphusbazillus färbt sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, aber nicht nach *Gram*. Bei Betrachtung des lebenden Bazillus mittelst Dunkelfeldbeleuchtung und ebenso in Ausstrichpräparaten, die nach den Geißelfärbungsmethoden behandelt sind, sieht man an ihm eine Anzahl langer peritricher Geißelfäden.

Kulturelles Verhalten.

Biologisch und kulturell verhält sich der Paratyphusbazillus in vielen Punkten dem Typhusbazillus gleich oder sehr ähnlich. Auf gewöhnlichem Agar wächst er wie der Typhusbazillus in weißlichen, trüben Kolonien, die meist etwas zarter als gleichaltrige, auf demselben Nährboden gewachsene Colikolonien sind. Es gibt allerdings auch Stämme, die durch ihr Wachstum auf Agar kaum von Colistämmen zu unterscheiden sind, während andrerseits auch ganz zarte und feine, durchsichtige Kolonien der Paratyphusbazillen, die ohne weiteres auffallen, vorkommen. Gelatine wird nicht verflüssigt; das Wachstum auf diesem Nährboden bietet wenig Charakteristisches. Bouillon wird diffus getrübt, Indolbildung bleibt aus. Auf Lackmusmilchzucker-Agarplatten wachsen die Bazillen, ohne den Nährboden zu verändern, ähnlich dem *Eberth-Gaffky*schen Bazillus, jedoch pflegen ihre Kolonien etwas weniger durchsichtig und dabei etwas saftiger zu sein. Diese Differenzen auf den blauen Platten sind indes häufig nicht deutlich genug, um zur Unterscheidung der beiden Bakterienarten benutzt werden zu können. Lackmusmolke wird innerhalb 24 Stunden von den Paratyphusbazillen gerötet und erscheint dann in geringem Maße opaleszierend. Vom dritten Wachstumstage an nimmt die Molke unter zunehmender Trübung einen bläulichen Ton an, bis sie unter Klärung nach 10—12 Tagen intensiv blau geworden ist. Die einzelnen Stämme zeigen quantitative, aber nicht qualitative Unterschiede. Der Typhus-, Coli- und Dysenteriebazillus verhält sich bekanntlich insofern ganz anders in Lackmusmolke, als der Umschlag aus dem zuerst erzeugten Farbenton in dunkles Blau n i e erfolgt. In Traubenzuckeragar und Traubenzuckerbouillon erfolgt Vergärung und Gasbildung, in Neutralrotagar entsteht außerdem Fluoreszenz. In Milch wird, ohne daß Gerinnung eintritt, nach längerem Wachstum Alkali gebildet, wobei das Substrat gelblich und durchsichtig erscheint.

Wie aus der Aufzählung dieser kulturellen Eigenschaften ersichtlich ist, sind die Paratyphusbazillen namentlich durch ihr Wachstum in Milch, Traubenzuckerbouillon, Lackmusmolke und Neutralrotagar von fast allen als Krankheitserreger bekannten Darmbakterien zu trennen. Wo diese Mittel zu einer Differenzierung noch nicht ausreichen sollten, da wird die Prüfung der Thierpathogenität und namentlich die Heranziehung der Immunitätsreaktionen eine Differenzierung oder Identifizierung der fraglichen Bakterien ermöglichen.

Resistenz. Die Resistenz des Paratyphusbazillus gegen äußere Schädigungen ist im allgemeinen größer als diejenige des *Eberth-Gaffky*schen Bazillus. In besonderem Maße gilt dies bezüglich seiner Lebensfähigkeit im Wasser, im Boden, auf Nahrungs- und Genußmitteln usw. Erhitzung auf 70° C verträgt er 10—20 Minuten lang. Es ist diese verhältnismäßig große Widerstandsfähigkeit von Bedeutung für die Übertragungsfähigkeit durch Fleisch. Höhere Temperaturen, wie 70° C, werden nämlich im Innern größerer Fleischstücke beim Kochen und Braten meist nicht erreicht.

Toxinbildung. Bezüglich der Toxinbildung gelten für den Paratyphusbazillus dieselben Erfahrungen, die wir schon früher für den Typhusbazillus kennen gelernt haben.

Tierpathogenität. Der Paratyphusbazillus ist im Gegensatz zu dem Typhusbazillus für verschiedene Tierarten außerordentlich pathogen, namentlich für Meerschweinchen und Mäuse. Die meisten Stämme töten Meerschweinchen bei intraperitonealer Infektion in Dosen von $^1/_{50}$—$^1/_{100}$ Öse, viele Stämme selbst in Mengen von $^1/_{100000}$ Öse. Auch vom subkutanen Gewebe aus gelingt es mit ganz geringen Dosen, $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ Öse, bei diesen Tieren eine unter dem Bilde der Septikämie verlaufende tödliche Infektion auszulösen. Weiße Mäuse sind in der Regel noch empfänglicher, Ratten dagegen vertragen wesentlich höhere Gaben. Durch Tierpassagen läßt sich bei grauen und weißen Mäusen die Pathogenität der Paratyphusbazillen so steigern, daß sie auch bei Verfütterung die Mäuse töten. Man findet dann wie beim Mäusetyphus die Därme stark gerötet und die Milz, oft auch die Leber vergrößert, dunkelrot und zerfließlich. Im Blut, in der Milz und der Leber lassen sich mikroskopisch und kulturell die Bazillen nachweisen. Kaninchen gehen meist bei subkutaner Verimpfung von $^1/_4$—1 Normalöse ein, während die tödliche Dosis bei intraperitonealer Einverleibung durchschnittlich $^1/_2$—$^1/_5$, bei intravenöser $^1/_4$—$^1/_{10}$ Normalöse beträgt *(Kutscher)*. Vögel sind völlig refraktär. Auch größere Tiere, namentlich die Schlacht- und Haustiere, wie Rinder, Kälber, Schweine, Hammel, besitzen keine große Empfänglichkeit, denn sie lassen sich weder vom Subkutangewebe aus, noch durch Verfütterung tödlich infizieren. Der Paratyphus ist keine Tierkrankheit im eigentlichen Sinne. Dafür spricht auch die Tatsache, daß eine Vermehrung der Bazillen im Blut und den Organen bei keiner Tierart, abgesehen vom Meerschweinchen, der Maus und dem Kaninchen, stattfindet.

Paratyphusinfektionen beim Menschen. Die Paratyphusinfektion des Menschen verläuft nicht selten unter dem Bilde eines leichten Typhus, und es ist vielfach unmöglich, allein auf Grund der klinischen Erscheinungen beide Krankheitsformen voneinander abzugrenzen. Nach den Beobachtungen, die *Lentz* bei etwa 120 Paratyphusfällen angestellt hat und die auch mit den Erfahrungen anderer Autoren sehr wohl übereinstimmen, gibt es jedoch gewisse Eigentümlichkeiten des Verlaufs, die, wenn auch nicht immer, so doch häufig eine klinische Differentialdiagnose erlauben. Nach *Lentz* beginnt die Paratyphuserkrankung meist plötzlich mit Erbrechen, Schüttelfrost, Durchfall und steilem Anstieg der Temperatur, während der Typhus bekanntlich allmählich beginnt und anfangs eine staffelförmig ansteigende Temperaturkurve aufweist. Herpes labialis ist bei Paratyphus häufig, fehlt aber bei Typhus in der Regel. Die Faezes weisen bei Paratyphus stets einen fäkulenten Geruch auf, sind häufig mit Schleim vermengt und nehmen, wenn überhaupt, dann erst spät eine

erbsenbrühartige Beschaffenheit an. Der Stuhl der Typhuskranken dagegen tut dies fast in allen Fällen sehr bald und ist dann meist völlig geruchlos. Die Temperaturkurve zeigt bei Paratyphus nur selten ein derartig typisches Verhalten, wie wir es bei der Typhuserkrankung zu sehen gewohnt sind; meist ist ein ganz unregelmäßiges Fieber vorhanden. Eine erhebliche Milzvergrößerung läßt sich bei Paratyphus fast niemals nachweisen. Nur in wenigen Fällen findet man einen kleinen und harten Milztumor, der dann sehr bald wieder zurückgeht. Bei Typhus dagegen trifft man sehr häufig einen deutlichen, prall-elastischen oder sogar weichen Milztumor an, der auch längere Zeit nachweisbar bleibt. Auch die Roseolen sollen bei beiden Erkrankungen sich verschieden verhalten: bei Paratyphus sollen die Roseolen entweder klein, flohstichartig erscheinen und in diesem Falle in großer Anzahl vorhanden sein, oder aber sie sind groß und weniger zahlreich, während bei Typhus in der Regel nur spärliche und stets flohstichartige Hautblutungen auftreten. Schließlich findet man die nervösen Störungen und die Veränderungen des Allgemeinbefindens bei Paratyphus nur selten in so starkem Maße ausgeprägt wie beim Typhus.

Abgesehen von der bisher besprochenen Krankheitsform, in der der Paratyphus also dem Abdominaltyphus mehr oder weniger ähnlich ist, kommen aber auch sporadische oder epidemisch gehäufte Paratyphusinfektionen vor, deren klinisches Bild demjenigen einer schweren Gastroenteritis gleicht. Hierher gehören vor allem die durch den Paratyphusbazillus verursachten Fleischvergiftungen, weiterhin aber auch Infektionen, über deren Übertragungsweise wir noch nicht näher unterrichtet sind. Profuse, oft reiswasserähnliche Diarrhöen, häufiges Erbrechen, Wadenkrämpfe, Aphonie der Stimme und schneller Verfall charakterisieren diese Erkrankungsform, die zu Cholerazeiten sehr leicht den Verdacht der asiatischen Cholera erwecken kann.

Die Komplikationen, die beim Abdominaltyphus das klinische Bild verändern (Darmblutungen, Bronchitis, pneumonische Prozesse usw.), kommen auch bei Paratyphus vor. Rezidive nach eingetretener Rekonvaleszenz sind außerordentlich selten, während sie bekanntlich bei Typhus häufig beobachtet werden.

Über das Zustandekommen des Krankheitsprozesses gilt, wenn wir vorläufig die typhusähnlich verlaufenden Formen des Paratyphus berücksichtigen, das gleiche, was früher bei der Besprechung des Abdominaltyphus gesagt wurde. Die Erreger des Paratyphus sind in eben dem Maße wie die *Eberth-Gaffky*schen Bazillen während der Krankheit im Blut, in der Milz und den inneren Organen nachweisbar, rufen also eine Septikämie hervor. Auch bezüglich der Ausscheidung der Erreger, ihres Vegetierens in der Gallenblase und des Vorkommens von Dauerausscheidern und Bazillenträgern kann auf die früheren Ausführungen verwiesen werden.

Während die schwersten, unter dem Bilde der Gastroenteritis verlaufenden Paratyphusinfektionen gar nicht so selten tödlich enden, ist die Prognose der typhusähnlichen Formen des Paratyphus günstiger als diejenige des Typhus. Nach *Lentz* beträgt die Mortalität hier 3·3%, bei Typhus etwa 9%.

Sektionsbefunde.

Sektionsbefunde von einwandfreien und unkomplizierten Paratyphusfällen liegen bisher nur in beschränkter Zahl vor, offenbar des-

halb, weil diese Infektionen an sich nur selten zum Tode führen. Aus den vorliegenden Erfahrungen läßt sich aber ersehen, daß die durch die Paratyphusinfektion hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen von den bei Typhus gefundenen nicht unerheblich abweichen. Der Darm bietet zumeist nur die Erscheinungen einer mehr oder minder schweren Enteritis mit starker Schwellung der gesamten Schleimhaut und Hämorrhagien. Die lymphatischen Apparate sind nur selten in besonderem Maße ergriffen. Wo Geschwürsbildungen vorhanden sind, haben diese meist einen mehr dysenterischen Charakter. Darmgeschwüre, die den für Typhus charakteristischen bezüglich ihrer Lokalisierung glichen, sind bei Paratyphus bisher nur selten beschrieben worden.

Wir müssen also daran festhalten, daß der Erreger des Paratyphus vom *Eberth-Gaffky*schen Typhusbazillus streng zu trennen ist, und müssen dann vom ätiologischen Standpunkte auch eine Abtrennung der durch ihn hervorgerufenen Krankheit vom Abdominaltyphus verlangen, wenn das klinische Bild der Infektion häufig auch noch so typhusähnlich erscheint.

Mischinfektionen.

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob Mischinfektionen mit Typhus- und Paratyphusbazillen vorkommen. Es sind verschiedene solche Fälle beschrieben worden; aber der strikte Beweis für das Vorkommen solcher Mischinfektionen kann bisher als einwandfrei erbracht nicht angesehen werden. Meist wurde das Vorliegen einer Mischinfektion aus dem Ergebnis der *Gruber-Widal*schen Reaktion geschlossen, mitunter auch aus dem Ausfall des *Castellani*schen Versuches. Wir wissen heute aber, daß bei typhusverdächtigen Krankheiten die höchsten Reaktionswerte des Krankenserums nicht immer der infizierenden Bakterienart zukommen und daß auch der *Castellani*sche Versuch in solchen Fällen nicht immer beweisend ist. Die gleichzeitige Züchtung von Typhus- und Paratyphusbazillen aus dem Blut, die allein völlig beweisend wäre, ist bisher noch niemals geglückt.

Vorkommen paratyphusähnlicher Bazillen beim Menschen.

Im Laufe der Jahre ist die Zahl der Bakterien, die typhusähnliche Erkrankungen hervorrufen sollen, erheblich gewachsen. Es sind nicht nur verschiedene Typen des Paratyphusbazillus aufgestellt worden (Typus A und Typus B), sondern es ist auch eine ganze Anzahl von Bazillen beschrieben und als Erreger von Darmerkrankungen angesprochen worden, die dem Bacterium enteritidis Gärtner mehr oder weniger ähnlich, untereinander aber artverschieden sein sollten. Hierdurch ist eine gewisse Unsicherheit und Verwirrung in die ganze Frage des Typhus und der typhusähnlichen Erkrankungen getragen worden, denn zunächst verliert man den Überblick über die Stellung der einzelnen Arten im Bakteriensystem, ihre Eigenschaften und ihre Beziehungen untereinander. Diejenigen, welche an einer Spezifität der Bakterien und der zugehörigen Erkrankungen festhalten, müssen logischerweise zur Aufstellung vieler verschiedener Krankheiten kommen. Wir hätten dann neben dem echten Typhus die Paratyphus A-Erkrankung, die Paratyphus B-Erkrankung, ferner mehrere Enteritiserkrankungen mit differenten Erregern [Gruppe A und B *(van Ermenghem-de Nobele)*] und noch andere Erkrankungen, welche durch dieser Gruppe ähnliche, aber von ihr zu trennende Bakterien hervorgerufen werden sollen. Es sprechen aber für die Berechtigung einer derartigen Trennung der typhusähnlichen Krankheiten in zahl-

reiche Krankheiten, die mit verschiedenen Namen belegt werden, gar nicht die bisher mit anderen spezifischen Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen. Es sei hier nur an die Spezifizität des Choleravibrio einerseits und das Vorkommen von choleraähnlichen Vibrionen erinnert.

Im Gegensatz zu den Typhus- und Paratyphusbazillen, die als Erreger weitverbreiteter Krankheiten fast überall und konstant gefunden werden, ist für die Mehrzahl der oben erwähnten Bakterien mit differenten biologischen Eigenschaften, auf die vorhin Bezug genommen wurde, die pathogene Bedeutung für den Menschen noch keineswegs genügend bewiesen. Als Erreger von verbreiteten Krankheiten können sie schon wegen der Seltenheit ihres Vorkommens nicht hingestellt werden.

Diagnose.

Es ist, wie bereits erwähnt, in manchen Fällen nicht möglich, aus den klinischen Symptomen allein den Paratyphus vom Typhus zu differenzieren. Eine sichere Differentialdiagnose ist nur mit Hilfe bakteriologischer Untersuchungsmethoden zu stellen. Was zunächst den Nachweis der Paratyphusbazillen betrifft, so kommen als Untersuchungsmaterial ebenso wie beim Typhus vorwiegend Blut, Roseolensaft, Faezes und Urin in Frage. Die Methodik ist im wesentlichen die gleiche wie beim Nachweis der Typhusbazillen. Blut, unter aseptischen Kautelen aufgefangen, wird in Galle oder in Bouillon gebracht, und nach 24stündiger Bebrütung werden Aussaaten auf Lackmus-Milchzucker-Agar und Malachitgrün-Agar gemacht. Für die Untersuchung der Faezes ist bei weitem das beste Verfahren die Vorkultur auf Malachitgrün-Agar. Auch beim Vorhandensein ganz spärlicher Keime gelingt es mittelst dieses fast spezifischen Anreicherungsverfahrens beinahe regelmäßig, die Paratyphusbazillen auf der zweiten Plattenserie zu isolieren. Die verdächtigen Kolonien werden mit Hilfe der orientierenden Agglutinationsprobe untersucht. Zur Anstellung dieser Probe ist hochwertig agglutinierendes Serum in stärkeren Verdünnungen zu benutzen. In allen wichtigeren Fällen wird es sich aber empfehlen, den quantitativen Agglutinationsversuch und die kulturellen Untersuchungen mit den reingezüchteten Bakterien vorzunehmen, und zwar:

1. Prüfung auf Gärung und Fluoreszenz in Neutralrotagar,
2. Züchtung in Lackmusmolke,
3. Züchtung in Milch oder in den *Barsiekow*schen Nährmedien.

Unter Umständen kann auch die Heranziehung des *Pfeiffer*schen Versuches notwendig werden.

Aber nicht nur durch die Züchtung der Paratyphusbazillen kann die Diagnose eines verdächtigen Krankheitsfalles erbracht werden, sondern auch durch den Nachweis der spezifischen Blutveränderungen, denn im Verlaufe der Erkrankung treten spezifische Agglutinine auf. In der 3. Krankheitswoche werden höhere Agglutinationswerte des Serums nur bei etwa 5% der Fälle vermißt. Alles das, was über die Methodik und die Verwertung der Agglutinationsprobe beim Typhus gesagt ist, gilt auch für den Paratyphus, namentlich beweist auch hier ein negativer Ausfall der Reaktion nichts gegen das Bestehen von Paratyphus. Umgekehrt kann aus dem positiven Ausfall der Probe, ebenso wie aus einem positiven Bazillenbefund in den Faezes nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß gleichzeitig bestehende Krank-

heitssymptome auch in genetischem Zusammenhange auf eine Paratyphusinfektion zurückzuführen sind. Spezifisch für Paratyphusbakterien erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Blutes findet sich auch nach Ablauf eines Paratyphus noch längere Zeit, ebenso wie die Paratyphusbazillen sich im Darm monatelang nach der Genesung halten können. Der Nachweis von Paratyphusbazillen im Blut durch Anreicherungsverfahren kann ebenfalls nur dann diagnostisch verwertet werden, wenn gleichzeitig verdächtige Krankheitserscheinungen bestehen.

Wir müssen noch mit einigen Worten auf die Gruppenagglutination eingehen, die gegenüber den Typhusbazillen gerade im Serum von Paratyphuskranken häufig beobachtet wird. In der Mehrzahl der Fälle wird bei Anwendung der quantitativen Probe eine genaue Auswertung des Serums mit Typhus- und Paratyphusbakterien Zweifel nicht aufkommen lassen. Es kommt aber mitunter vor, daß ein an Paratyphus leidender Mensch einen ebenso hohen Agglutinationstiter für Typhusbakterien aufweist, wie für Paratyphusbazillen, und umgekehrt kann auch bei einwandfreier Technik der Untersuchung das Serum eines Typhuskranken ebenso hohe oder sogar noch höhere Werte für den Paratyphusbazillus aufweisen als für den Typhusbazillus. Die Beurteilung derartiger Befunde bietet also manchmal große Schwierigkeiten. Über diese hilft auch der *Castellani*sche Versuch (s. S. 147) nicht immer hinweg. Nach den Erfahrungen von *Lentz* gibt uns hier die Schnelligkeit, mit der die Reaktion eintritt, bessere Anhaltspunkte, ob wir es bei einem positiven Ausfall mit der Wirkung von Haupt- oder Nebenagglutininen zu tun haben. Der Paratyphusbazillus wird von einem auf ihn spezifisch wirkenden Serum, mag dieses von einem immunisierten Tiere stammen oder von einem Rekonvaleszenten, wesentlich rascher agglutiniert, als der Typhusbazillus vom Typhusserum. Daraus zieht *Lentz* den Schluß, daß Agglutinationswirkungen eines Serums auf Paratyphusbazillen, die erst nach mehrstündiger Einwirkung deutlich in Erscheinung treten, nicht spezifischer Natur sind, sondern auf Nebenagglutinine des Serums zurückzuführen sind. Die Agglutination der Paratyphusbazillen durch spezifische Hauptagglutinine ist bei Zimmertemperatur (15—18° C) in einer halben Stunde völlig abgeschlossen. Tritt dagegen in einem Serum, das Paratyphus- und Typhusbazillen gleich oder annähernd gleich hoch agglutiniert, die Beeinflussung des Paratyphusbazillus erst nach 24stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank zutage, dann handelt es sich um ein Serum, das Hauptagglutinine für den Typhusbazillus enthält, den Paratyphusbazillus dagegen nur mitagglutiniert.

Vorkommen in der Außenwelt.

Die Forschungen der letzten Jahre haben zu der Erkenntnis geführt, daß die Gruppe der Paratyphusbazillen in unserer Umgebung in weiter Verbreitung vorkommt. Durch *Uhlenhuth, Hübener, Xylander* und *Bohts* wurde festgestellt, daß der früher als Erreger der Schweinepest angesehene, vom Paratyphusbazillus nicht zu unterscheidende Hogcholera- oder Schweinepestbazillus im Darm gesunder Schweine sehr häufig angetroffen und mit den Exkrementen dieser Tiere weit verbreitet wird, unter Umständen auch in schlecht gehaltene Brunnen oder sonstige Trinkwasserversorgungsanlagen gelangen kann. Es wurde dann weiter festgestellt, daß Wurstwaren, die nach Geruch, Geschmack und Aussehen durchaus einwandfrei sind, gar nicht selten Bazillen der Para-

typhusgruppe enthalten, ohne daß ihr Genuß zu irgendwelchen Gesundheitsstörungen führt (*Mühlens* und *Dahm*, *Uhlenhuth* und *Hübener*, *Rimpau*). Weiterhin werden solche Bakterien gefunden in unzerlegtem Muskelfleisch geschlachteter Schweine und Rinder (*Conradi*), in Milch (*Uhlenhuth* und *Hübener*), in Wasser, das nachweisbar nicht mit Dejekten von Paratyphuskranken infiziert worden war (*Forster*) usw.

Mannigfach treten uns Bakterien der Paratyphusgruppe bei Krankheiten der Tiere gegenüber. Außer bei der Schweinepest, wo diese Bakterien eine sekundäre Rolle spielen (vgl. Kapitel „Schweinepest und Schweineseuche"), sind sie als Erreger der Kälberruhr, der Pleuropneumonie und Septikämie der Kälber, der Mastitis und Enteritis der Kühe und Rinder, des Mäusetyphus, der Rattenenteritis, der Katzenenteritis, der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen und der Enteritis der Papageien und Sperlinge bekannt.

Bedeutung der Befunde beim Menschen.

Wie steht es nun mit dem kranken und gesunden Menschen? Wir hatten bereits (S. 284) besprochen, daß die Paratyphusbazillen leichtere und schwere Infektionen beim Menschen hervorrufen können und daß auch Dauerausscheider und gesunde Bazillenträger in der Umgebung von Paratyphuskranken ebenso häufig gefunden werden wie bei anderen Infektionskrankheiten. Nun sind aber Bazillen der Paratyphusgruppe in den Exkreten von kranken Menschen wiederholt festgestellt worden, wo ein Paratyphuskranker als Ansteckungsquelle nicht ermittelt werden konnte und wo auch keine besondere Veranlassung vorlag, ihnen eine ätiologische Bedeutung für den betreffenden Krankheitsfall beizumessen. Bei Typhus gelang ein solcher Nachweis neben dem des Typhusbazillus mehrfach (*Conradi* u. a.), ferner sind Paratyphusbazillenbefunde mitgeteilt worden bei Kranken, die an Scharlach, Masern, Pneumonie, Pleuritis, Mandelentzündung, Phthise, Meningitis, Malaria, gelbem Fieber, Maltafieber, Pappataccifieber usw. litten. Im Eiter ließen sich Bazillen der Paratyphusgruppe nachweisen bei Otitis media, Orchitis, Cholecystitis, Periproctitis, Osteochondritis, Monarthritis, Lymphadenitis usw. Schließlich hat man dann die Bazillen bei weiteren Forschungen nach ihrer Verbreitung auch bei völlig gesunden Personen gefunden, die zu Paratyphuskranken in nachweisbaren Beziehungen niemals gestanden hatten (*Conradi*, *Rimpau*, *Gaethgens*, *Nieter*, *Marmann* u. a.). Das ist ja in Rücksicht auf ihr gelegentliches Vorkommen in Fleisch- und Wurstwaren nicht verwunderlich. Die Paratyphusbazillen sind in solchen Fällen nicht nur in den Faezes angetroffen worden, sondern auch im Blut und im Urin, so daß angenommen werden muß, daß sie die Darmwand durchwandern und ins Blut übertreten können, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen auszulösen (*Rimpau*).

Aus diesen Feststellungen ergibt sich, daß ein Befund von Paratyphusbazillen im menschlichen Körper je nach den begleitenden Umständen ganz verschieden zu beurteilen ist. Wenn ein solcher Befund im Einzelfalle bei einem Menschen erhoben wird, der völlig gesund ist und in dessen Umgebung paratyphusverdächtige Erkrankungen nicht vorgekommen sind, so wird man annehmen können, daß die Bazillen als harmlose Saprophyten in den Körper eindrangen und krankmachende Wirkungen in ihm nicht ausübten. Es handelt sich dann nicht um menschenpathogene Arten. In diesen Fällen ist die Zahl der Kolonien, die man auf den Platten findet, meist eine geringe, und wenn man das

Blutserum der betreffenden Person prüft, so zeigt es keine auffallend hohen Agglutinationswerte gegenüber einer einwandfreien Paratyphuskultur. Anders dagegen, wenn man im Verlaufe einer Erkrankung, die unter dem Bilde des Abdominaltyphus oder dem auf S. 285 beschriebenen Bilde der akuten Gastroenteritis verläuft, wenn sich gleichartige Erkrankungen gehäuft haben, oder wenn in der Umgebung derartiger Krankheitsfälle Leichtkranke oder Gesunde Paratyphusbazillen ausscheiden. Hier hat man menschenpathogene Bakterien vor sich, die bei dem einen eine mehr oder weniger schwere Krankheit hervorrufen und infolge der Reaktion des Organismus zu einer Steigerung der spezifischen Paratyphusagglutinine führen, beim anderen aber nur deswegen nicht krankmachend wirken, weil hier der Körper durch Immunität oder besondere Widerstandskraft gegen ihre schädigenden Wirkungen geschützt ist.

Verschiedene Arten von Bazillen in den beiden gedachten Fällen anzunehmen, dazu liegt kein triftiger Grund vor. Wir haben, wie schon erwähnt, keine sicheren Unterscheidungsmerkmale für die verschiedenen Bakterien der Paratyphusgruppe. Auch das Tierexperiment kann die Frage, ob die Mikroorganismen für den Menschen pathogen oder nichtpathogen sind, mit der nötigen Sicherheit nicht entscheiden. Man muß sich also vorläufig mit der Annahme begnügen, daß die Vertreter der Paratyphusgruppe je nach ihrer Virulenz und der Menge, in der sie in den Organismus eindringen, und je nach den Widerstandskräften, die dieser ihren Wirkungen entgegenzusetzen vermag, eine verschiedene Bedeutung beanspruchen, und daß die „Virulenz“ wesentlich von den Bedingungen abhängen wird, unter denen die Bazillen zuletzt lebten. Wenn sie kurz vor ihrem Eindringen in den Organismus des Menschen mit dem Körper eines anderen Menschen oder eines Tieres in so innige Wechselbeziehungen traten, daß sie eine Erkrankung hervorriefen, oder wenn sie auf eiweißreichem Material (Fleisch, Wurst usw.) bei höherer Außentemperatur besonders günstige Entwicklungsbedingungen fanden, so wird ihre Virulenz größer sein, als wenn sie als harmlose Saprophyten z. B. im Darm eines Schweines oder in einem Brunnenwasser lebten. Man wird *Hübener* beistimmen können, der seinen Standpunkt in dieser Frage folgendermaßen präzisiert: „Phylogenetisch betrachtet waren die Vertreter der in Rede stehenden Gruppe wie alle anderen Bakterien im Haushalt der Natur ursprünglich unschädliche Wesen. Erst dadurch, daß sie sich im Laufe der Zeit den ihnen ursprünglich fremden Verhältnissen des Tierkörpers anpaßten, gaben sie die Fähigkeit der ausschließlichen Existenz in der Außenwelt auf, wurden Parasiten und erlangten pathogene Eigenschaften. Infolge der Mannigfaltigkeit in den Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen ging ihre Differenzierung so weit, daß sie für einzelne Tierarten ganz besonders pathogene Eigenschaften erwarben, aber sie ging nicht, wie bei anderen Bakterien, so weit, daß sie ihre Daseinsbedingungen lediglich dem Tierorganismus anpaßten und die Fähigkeit, in der Außenwelt zu existieren und zu vegetieren, aufgaben. Im Gegenteil, die Fähigkeit der saprophytischen Existenz in der Außenwelt und des parasitischen Lebens im Organismus ist ein Charakteristikum unserer Bakterienart und erklärt die scheinbaren Widersprüche ihrer weiten Verbreitung als Saprophyten und ihrer oft erwiesenen großen Pathogenität.

Mit anderen Bakterien teilt die Paratyphusgruppe die Eigenschaft, in dem einen Falle ohne weiteres das lebende Gewebe anzugreifen und krankmachend zu wirken, in dem anderen Falle aber eine Schädigung des Gewebes, sei es allgemeiner oder lokaler Natur, abzuwarten, um sich hier anzusiedeln und dann erst deletär zu wirken, oder im dritten Falle überhaupt keine krankmachenden Einflüsse zu entfalten. Die Paratyphusbazillen tragen ihren Namen eigentlich zu Unrecht, denn in den seltensten Fällen entsteht unter ihrem Einfluß beim Menschen ein dem Abdominaltyphus gleichendes Krankheitsbild. In den meisten Fällen verursachen sie das Bild der akuten Enteritis oder der allgemeinen Sepsis, sodaß man besser tut, nach dem Vorgange von *Jürgens* bei positivem Befunde von Paratyphusbazillen im Verlaufe irgend eines Krankheitsprozesses von „Paratyphusbazillosen" anstatt von „Paratyphus" zu sprechen."

Epidemiologie.

Was nun die Epidemiologie der durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Erkrankungen des Menschen anbetrifft, so sind hier noch manche Fragen in Dunkel gehüllt. Bei Infektionen, die typhusähnlich verlaufen, und auch bei vielen epidemisch zusammenhängenden Gastroenteritiden ist der paratyphuskranke Mensch oder der von letzterem infizierte Bazillenträger als unmittelbare oder mittelbare Ansteckungsquelle anzusehen. Es sind zahlreiche Epidemien in der Literatur beschrieben worden, die in einwandfreier Weise einen solchen Zusammenhang erkennen lassen. Die Kontaktinfektion spielt hier die gleiche Rolle wie beim Typhus. Daneben hat die Nahrungsmittelinfektion ihre große Bedeutung. Wenn ein Paratyphusbazillen ausscheidender Fleischer mit kotbeschmutzten Fingern Fleisch bearbeitet, so werden sich unter Umständen auf diesem, namentlich wenn es mehrere Tage bei hoher Außentemperatur aufbewahrt wird, die Bazillen in ungeheuerem Maße vermehren und zu Erkrankungen aller jener Menschen führen, die das Fleisch in rohem oder ungenügend gekochtem Zustande verzehren. Durch Versuche läßt sich zeigen, daß die Bazillen dieser Gruppe die Fleischwaren geradezu durchwachsen, wenn sie auf die Außenfläche gebracht werden. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den mehrfach beschriebenen Paratyphusepidemien, die durch Backwaren eines als Dauerausscheider festgestellten Bäckers verbreitet werden. Auch Milch, Gemüse und Obst wird auf diese Weise oft infiziert. Bei den Fleischvergiftungen entstammen die zur Erkrankung des Menschen führenden Paratyphusbazillen aber vielleicht noch häufiger dem kranken Tiere. Vielfach haben sich derartige Infektionen an den Genuß des Fleisches notgeschlachteter Tiere angeschlossen und es ist in solchen Fällen die Annahme gerechtfertigt, daß beim kranken oder sterbenden Tiere die Paratyphusbazillen vom Darm oder nach der Geburt vom Uterus aus in das Blut und mit ihm in großen Mengen in das Fleisch und die inneren Organe eindrangen. Das Fleisch braucht in solchen Fällen keineswegs durch Aussehen, Farbe usw. besonders aufzufallen. Nur die bakteriologische Untersuchung kann feststellen, daß es zum Genuß untauglich ist. Wird aus solchem Fleisch oder solchen Organen, die Paratyphusbazillen in großen Mengen enthalten, Wurst bereitet, so erkrankt nach ihrem Genuß, wenn die Bazillen nicht durch längeres Kochen unschädlich gemacht sind, der größte Teil der Konsumenten. Anders steht es aber, wenn Wurstwaren nur vereinzelte harmlose Para-

typhusbazillen aus dem verwendeten Darm oder dem Fleisch in gesundem Zustande geschlachteter Tiere enthalten. Hier verursacht der Genuß keine Erkrankungen, und wenn bei den Konsumenten Paratyphusbazillen im Stuhl gefunden werden, so handelt es sich eben um die Wiederausscheidung der als harmlose Saprophyten mit der Nahrung aufgenommenen Bazillen (sog. alimentäre Ausscheidung nach *Conradi*).

Nochmals betont sei, daß man eine ätiologische Bedeutung einem Paratyphusbazillenbefunde in den Faezes, im Urin oder auch im Blute nur dann beimessen darf, wenn das klinische Bild damit im Einklang steht, wenn man das Vorhandensein größerer Mengen der Bazillen annehmen und reaktive Vorgänge im erkrankten Organismus, z. B. Agglutinationsreaktion, feststellen kann. Bei einem Verdacht auf Nahrungsmittelvergiftung durch Paratyphusbazillen wird man außerdem den Nachweis erbringen müssen, daß die Mehrzahl der Konsumenten gleichzeitig erkrankte, andere Personen aber frei blieben und daß die gleichen Bakterien, die bei einer größeren Zahl der Erkrankten in den Entleerungen nachgewiesen wurden, auch in dem verdächtigen Nahrungsmittel vorhanden waren. Vielfach wird in letzterer Beziehung noch als als beweisend angesehen, wenn Mäuse nach Verfütterung eines verdächtigen Fleisches an Paratyphusseptikämie eingehen. *Zwick* und *Weichel* haben aber gezeigt, daß Bakterien aus der Paratyphusgruppe sich nicht selten im Darm gesunder Mäuse finden und unter dem Einfluß schädigender Momente, wie sie eine einseitige Verfütterung von Fleisch, namentlich von geräuchertem oder gepökeltem Fleisch bei diesen Tieren darstellt, in das Blut und die inneren Organe einwandern. Der Mäusefütterungsversuch ist daher zum Nachweis von Fleischvergiftungserregern ungeeignet.

Prophylaxe und Bekämpfung.

Die Maßnahmen, die zur Verhütung und Bekämpfung der Infektionen mit Paratyphusbazillen zu ergreifen sind, müssen in Hinsicht auf die oben skizzierten verschiedenen Arten der Infektion je nach der besonderen Sachlage verschieden sein. Ein Kampf gegen die als Saprophyten in unserer Umgebung weitverbreiteten Bakterien der Paratyphusgruppe ist von vornherein aussichtslos. Auch der Gesunde, der gelegentlich nach dem Genuß von Würsten usw. Paratyphusbazillen in geringer Menge ausscheidet, kann nicht Gegenstand sanitätspolizeilicher Maßnahmen sein. Wohl aber müssen wir mit aller Schärfe und Konsequenz gegen die Übertragung derjenigen Paratyphusbazillen auf den Menschen vorgehen, die als Krankheitserreger aus dem menschlichen und tierischen Körper stammen. Der an echter Paratyphusinfektion leidende Mensch muß den Ausgangspunkt unserer Bekämpfungsmaßnahmen bilden und als Quelle weiterer Erkrankungen in der gleichen Weise unschädlich gemacht werden, wie es bei der Bekämpfung des Typhus besprochen wurde. Ebenso ist der gesunde Bazillenträger aus der Umgebung Erkrankter zu behandeln, denn die Erfahrung hat oft und deutlich genug gelehrt, daß von diesen große Mengen infektionstüchtiger Bazillen ausgestreut werden. Die vom kranken Tiere aus dem Menschen drohenden Gefahren einer Paratyphusinfektion lassen sich schon dadurch erheblich verringern, daß man den Genuß rohen Fleisches, der auch aus manchen anderen Gründen hygienisch bedenklich ist, völlig vermeidet. Fleisch, das genügend gekocht oder gebraten ist, bietet in dieser Hinsicht keine Gefahren. Im übrigen muß die gesetzlich ge-

regelte Fleischbeschau, bei der viel mehr als bisher auch die bakteriologischen Untersuchungsmethoden herangezogen werden sollten, die Abgabe infizierten Fleisches wirksam verhindern. Peinlichste Sauberkeit beim Zerlegen, beim Transport, bei der Verarbeitung und Aufbewahrung des Fleisches ist unbedingt erforderlich, um dieses vor späterer Infektion zu bewahren.

Immunität.

Sichere epidemiologische Erfahrungen, inwieweit der Mensch durch das Überstehen des Paratyphus eine Immunität gegen Neuerkrankungen erwirbt, liegen bis jetzt nicht vor. Nur das ist als feststehend zu betrachten, daß Menschen, die Paratyphus überstanden haben, nicht gegen Typhus immun sind und vice versa. Experimentell ist jedoch die Annahme begründet, daß die Paratyphusimmunität beim Menschen eine sehr langdauernde ist. Abgesehen davon, daß Rezidive nach abgelaufener Erkrankung sehr selten sind, spricht dafür auch das Auftreten der spezifischen Substanzen während des Verlaufes oder nach Ablauf der Infektion. Ein Analogieschluß vom Abdominaltyphus ist hier wohl erlaubt. Neben den Agglutininen sind Bakteriolysine im Blutserum der Rekonvaleszenten nachweisbar. Sie werden sich, da sie spezifisch meist nur auf Paratyphusbazillen wirken, ebenso wie die Agglutinine häufig zu einer retrospektiven Diagnose der Krankheit verwenden lassen. Ihr Nachweis geschieht am sichersten durch den *Pfeiffer*schen Versuch.

Weitere Anhaltspunkte dafür, daß beim Menschen durch Überstehen des Paratyphus eine langdauernde Immunität erzielt wird, liefern auch die Tierversuche. Es gelingt außerordentlich leicht, empfängliche Tiere durch Einverleibung von abgetöteten Kulturen oder nichttödlichen Mengen lebender Bakterien gegen das vielfache Multiplum der sicher tödlichen Dosis zu immunisieren. Im Serum der Tiere treten als Folge der Immunisierung die gleichen spezifischen Substanzen auf, die im Serum der Menschen nach spontaner Infektion zu finden sind. Durch systematische Vorbehandlung gelingt es leicht, bei größeren Tieren und Kaninchen eine starke Anhäufung der Agglutinine und Bakteriolysine herbeizuführen, die sich zur Identifizierung und Differenzierung der Paratyphusbakterien mit Erfolg verwenden lassen.

Die Immunisierungsversuche an Tieren haben außerdem bemerkenswerte Aufschlüsse über die Beziehungen des Paratyphusbazillus zum echten Typhuserreger, zu den Bakterien der Fleischvergiftung vom Typus des Bac. enteritis Gärtner und zum Mäusetyphusbazillus ergeben. Wenn man Meerschweinchen aktiv mit Paratyphusbazillen immunisiert, so zeigen sie sich nicht nur gegen die echten Paratyphusbazillen, sondern auch gegen den Bac. typhi murium und diejenigen Stämme aus der Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien immun, die sich kulturell und biologisch sowie namentlich im Tierversuch wie der Paratyphusbazillus verhalten. Ganz konform mit diesen Ergebnissen gehen die mit einem hochwertig agglutinierenden Paratyphusserum erhaltenen Resultate. Ein derartiges Serum wirkt agglutinierend auf die Paratyphusbakterien, die Mäusetyphusbazillen und diejenigen Bakterien der Fleischvergiftung, die oben erwähnt sind. Auf Typhusbazillen zeigt das Paratyphusserum nur eine geringe Agglutinationswirkung, die innerhalb mäßiger Grenzen schwankt. Es handelt sich hier um eine Gruppen- oder Mitagglutination, die außerhalb des Bereichs der spezi-

fischen Wirkung der Typhus- bzw. Paratyphussera liegt, aber doch zeigt, daß sich der Typhus- und Paratyphusbazillus im System der Bakterien ziemlich nahestehen. Beide Bakterien besitzen nämlich einen Teil ihrer agglutininbindenden Gruppen gemeinsam. Ganz eindeutige Resultate ergeben die Versuche mit einem spezifisch bakteriziden Serum, das am besten durch subkutane oder intraperitoneale Vorbehandlung von Kaninchen zunächst mit abgetöteten, dann mit lebenden Paratyphusbazillen hergestellt wird. Das bakterizide Paratyphusserum wirkt, wie umfangreiche, von *Kutscher* und *Meinicke* an einer großen Anzahl von Kulturen angestellte Versuche gezeigt haben, nur auf die echten Paratyphusbazillen, Mäusetyphusbazillen und die oben erwähnten Stämme der bei Fleischvergiftungen gefundenen Paratyphusbakterien.

Auch die Immunitätsforschungen zeigen also, daß der Paratyphus eine ätiologisch vom Typhus scharf zu trennende Krankheit darstellt. Dafür spricht die Einheitlichkeit, welche die Paratyphusstämme verschiedenster Provenienz nicht nur in ihrem kulturellen und biologischen, sondern auch im immunisatorischen Verhalten aufweisen. Das Typhusserum zeigt allerdings gegenüber manchen Fleischvergiftungsbakterien vom Typus Bac. enteritis Gärtner erhebliche Agglutinationswirkung sowie entsprechende bakteriolytische Wirkung im Tierversuche. Diese Stämme sind also von schwer agglutinablen oder „serumfesten" Typhusstämmen allein mit den Immunitätsreaktionen nicht sicher zu trennen, wohl aber durch kulturelle Merkmale, Virulenz und Pathogenität. Zur Differenzierung von Bakterien dieser Gruppe sind daher unter Umständen alle bakteriologischen Methoden heranzuziehen.

Wenn man nach diesen Grundsätzen verfährt, kann man die Identität der Mäusetyphusbakterien mit den Paratyphusbakterien einerseits und die Verschiedenartigkeit vieler als Schweinepestbakterien beschriebener Arten von der Paratyphus-Mäusetyphusgruppe andrerseits nachweisen. Durch Passagen der Paratyphuskulturen durch Mäuse ist es mehrfach gelungen, diesen Bakterien eine solche Virulenz zu verleihen, daß sie Mäuse durch Verfütterung genau so wie die im Handel vertriebenen *Löffler*schen Mäusetyphuskulturen töteten. Die Bazillen des Mäusetyphus sind für den Menschen keineswegs harmlos. Wenn sie durch Unvorsichtigkeit z. B. in den Verdauungskanal von Personen gelangen, die mit dem Auslegen der Mäusetyphuskulturen auf Feldern usw. beschäftigt werden, so kann es zu mehr oder weniger schweren fieberhaften Erkrankungen kommen. Diese verlaufen vielfach ganz wie Paratyphusinfektionen. Damit ist das Beweismaterial geschlossen, daß die Mäusetyphusbazillen, die sich biologisch in keinem Punkte von den Paratyphusbakterien unterscheiden, nichts weiter sind, als durch Mäusepassagen für diese Tierart virulent gewordene Paratyphusbazillen.

Bac. enteritidis Gärtner.

Eine gesonderte Stellung nehmen bezüglich der Ätiologie und des klinischen Verlaufs diejenigen Fleischvergiftungen ein, als deren Erreger Bazillen gefunden wurden, die zwar kulturell sich völlig wie die Paratyphusbakterien verhalten, aber von Paratyphusserum nicht agglutiniert und im Tierversuch nicht beeinflußt werden. Diese Bakterien, die Enteritisbazillen (Typus Gärtner), weisen auch durch ihre größere toxische Wirkung und durch die Unmöglichkeit, mit ihnen ein auf Paratyphusbazillen wirksames Serum herzustellen, wichtige Unterschiede gegenüber den echten Paratyphusbazillen auf, sodaß es nicht angängig ist,

den Bac. enteritidis Gärtner als eine „serumfeste“ Varietät des Paratyphusbazillus zu betrachten. Erkrankungen des Menschen werden durch den Bac. enteritidis Gärtner (Gruppe B *van Ermenghem-de Nobele*) viel seltener bedingt, als durch den Paratyphusbazillus. Auch hier ist es fast stets Fleisch notgeschlachteter Tiere, durch dessen Genuß die Krankheit verursacht wird. Im klinischen Bilde wiegen toxische Symptome (Erbrechen) vor, im übrigen aber gleicht der Krankheitszustand dem oben beschriebenen.

Paratyphusbazillus, Typus A.

Mit wenigen Worten muß nun noch auf die durch den Typus A des Paratyphusbazillus hervorgerufenen Krankheiten eingegangen werden. Diese sind, wie bereits erwähnt, im Vergleich zu den bisher beschriebenen Infektionen außerordentlich selten. Sie verlaufen gleichfalls typhusähnlich und sind von günstiger Prognose. Tödlich verlaufene Fälle sind noch nicht mitgeteilt worden. Meist handelt es sich um sporadische Krankheitsfälle; über eine größere Ausbreitung ist bisher nur selten, u. a von *Netter* (19 Fälle), berichtet worden.

Der Paratyphusbazillus Typus A *(Brion-Kayser)* steht dem Typhusbazillus näher als dem Paratyphusbazillus B, läßt sich aber von beiden durch bestimmte kulturelle Eigenschaften und die Immunitätsreaktionen scharf differenzieren.

Er bildet in Nährböden, die Traubenzucker enthalten, Gas, aber in geringerem Maße als der Typus B. Milch läßt er unverändert. In Lackmusmolke tritt eine leichte Trübung und Säurebildung ein, die meist stärker ist als die durch den Typhusbazillus bedingte. Ein Umschlag der Molke durch Alkalibildung wird niemals beobachtet. Von den kulturellen Methoden wird also zur Trennung vom Typhusbazillus vorwiegend die Prüfung des Verhaltens in Neutralrotagar und in *Barsiekow*-Traubenzuckerlösung, wenn man diese in Gärungskölbchen füllt, anzuwenden sein, zur Differenzierung vom Paratyphusbazillus B dagegen die Prüfung in Lackmusmolke.

Die Tierpathogenität des *Brion-Kayser*schen Bazillus entspricht ungefähr derjenigen des Typhusbazillus. Charakteristische Differenzierungsmerkmale lassen sich hier nicht aufstellen.

Hochwertige Tiersera jedoch, die man an Kaninchen durch Vorbehandlung mit Kulturen des Paratyphusbazillus A gewonnen hat, erweisen sich als spezifisch insofern, als sie in höheren Verdünnungen nur homologe Stämme beeinflussen, während für den Typus B und den Typhusbazillus nur Mitagglutinationen in mehr oder minder hohem Grade beobachtet werden. Das gleiche gilt vom Blutserum der Patienten, die eine Paratyphus A-Erkrankung durchgemacht haben. Auch umgekehrt finden sich Gruppenagglutinationen dem Paratyphusbazillus A gegenüber in dem Serum von Typhus- oder Paratyphus B-Rekonvaleszenten und in den entsprechenden tierischen Immunseris.

Als weitverbreiteter Infektionserreger kann nach den bisherigen Erfahrungen der Paratyphusbazillus A, wenn er auch in verschiedenen Ländern schon hie und da gefunden worden ist, nicht angesehen werden. Immerhin müssen wir aber annehmen, daß er gelegentlich zu Infektionen des Menschen Veranlassung geben kann.

Literatur.

Kutscher, Paratyphus. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Erg.-Bd. 1 (1907).
Schottmüller, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 36, 1901; Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 32.

Achard und *Bensaude,* Soc. méd. des Hôp. de Paris, 27. November 1906; Compt. rend. soc. biol., 1896.
Kayser, Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 40 u. 41.
Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena, G. Fischer, 1910.
Uhlenhuth und *Hübener,* Über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphus B- und Gärtnergruppe und ihre Beziehungen zur gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen. Med. Klinik, 1908, Nr. 48.
Conradi, v. Drigalski und *Jürgens,* Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 42, 1902.
Kurth, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 30—31.
Brion und *Kayser,* Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 15 und 1906, Nr. 17.
Kolle, Über Paratyphus und den Wert der Immunitätsreaktionen für die Erkennung des Paratyphusbazillus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906.
Kutscher und *Meinicke,* Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906.
Fischer, Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschr. f. *R. Koch.* Jena, G. Fischer, 1903.
Lentz, Beiträge zur Differentialdiagnose des Paratyphus. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 36, Beiheft.
Uhlenhuth, Zur Kenntnis der gastrointestinalen Fleischvergiftungen und der biologischen Eigenschaften ihrer Erreger. *v. Leuthold*-Gedenkschrift, Bd. 1, Berlin, Hirschwald, 1906.
Löffler, Zentralbl. f. Bakt., 1892 u. 1893.
Hetsch, Choleraverdächtige Brechdurchfallerkrankungen. Klin. Jahrb., Bd. 16, 1906.
Kutscher, Fleischvergiftungsepidemie durch Paratyphusbazillen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 55, 1906.
Fromme, Ätiologie des Typhus und Paratyphus, Ergebnisse der allgem. Pathologie etc. von *Lubarsch* und *Ostertag,* 1909.

19. VORLESUNG.

Die bazilläre Ruhr.

(Epidemische Dysenterie.)

Geschichtliches.

Die Ruhr ist, wie die meisten Infektionskrankheiten, zweifellos eine sehr alte Krankheit. *Hippokrates* trennte die Darmkrankheiten wesentlich in zwei Gruppen und bezeichnete die eine mit „διάῤῥοια“, die andere mit „δυσεντερία“. Augenscheinlich umfaßte der erstere Krankheitsname die mehr mit Durchfall, der zweite die mehr mit Schmerzen einhergehenden Darmerkrankungen. Die Bezeichnung „Dysenteria“ ist lange Zeit, bis in das 19. Jahrhundert hinein, nur ein Sammelbegriff gewesen für die verschiedenartigsten Darmerkrankungen, unter dem auch Cholera nostras, Fleischvergiftungen u. a. von den Ärzten zusammengefaßt wurden. Erst die pathologisch-anatomische Forschung des 19. Jahrhunderts führte zu einer Abgrenzung des Krankheitsbildes der Dysenterie und definierte die letztere als eine mit Geschwürsbildung einhergehende Erkrankung des Dickdarms. Die epidemiologische und ätiologische Forschung bestätigte und erweiterte diese Trennung und führte zur Aufstellung der Begriffe der epidemischen und endemischen Ruhr, wobei erstere, wie wir sehen werden, der durch Bazillen hervorgerufenen, die letztere aber der durch Amöben bedingten Dysenterie entspricht.

Die bakteriologische Forschung, die mit Erfolg die Ätiologie der Cholera, des Typhus und anderer infektiöser Darmerkrankungen aufgeklärt hatte, führte anfangs zu keinen befriedigenden Resultaten. Dagegen gelang es *Loesch* im Jahre 1873, in Ruhrgeschwüren Protozoen, und zwar Amöben nachzuweisen. *Koch* und *Kartulis* bestätigten diese Befunde und begründeten in Ägypten die ätiologische Bedeutung dieser Protozoen bei der dort herrschenden Ruhr.

Aber bei zahlreichen Ruhrepidemien, die namentlich in Ländern der gemäßigten Zone auftraten, konnten Amöben trotz eifrigster Forschung nicht gefunden werden. Es wurde deshalb sehr bald angenommen, daß die Ruhrerkrankungen möglicherweise auch durch andersartige Erreger hervorgerufen werden könnten.

Shiga gelang es im Jahre 1898, bei einer in Japan herrschenden Epidemie aus den Darmentleerungen zahlreicher Ruhrkranker einen bis dahin unbekannten Bazillus zu züchten, den er als Erreger der Epidemie ansah. Die Beschreibung, die er von diesem Bacillus dysenteriae

gab, war allerdings mangelhaft — er bezeichnete ihn beispielsweise als beweglich —, sodaß später, als sich die Befunde von spezifischen Bazillen bei Dysenterie mehrten, arge Meinungsverschiedenheiten über die Artgleichheit dieser Bakterien auftraten. *Kruse* gebührt das Verdienst, in Deutschland zuerst bakterielle Erreger der Ruhr nachgewiesen und richtig beschrieben zu haben, so daß nunmehr der Ruhrbazillus, der auch als *Shiga-Kruse*scher Bazillus bezeichnet wird, von jedem geübten Bakteriologen identifiziert werden konnte. Als nach diesen Befunden bei allen Ruhrepidemien sorgfältige ätiologische Untersuchungen vorgenommen wurden, zeigte es sich nun, daß mehrfach auch Mikroorganismen als Ruhrerreger angesprochen werden mußten, die dem *Shiga-Kruse*schen Bazillus zwar sehr nahe stehen, sich dennoch aber von ihm durch gewisse Merkmale scharf trennen lassen. Wir werden auf diese, von manchen Autoren analog den beim Typhus vorliegenden Verhältnissen auch als „Paradysenteriebazillen" zusammengefaßten Bakterien später zurückkommen.

Aus diesem kurzen Überblick ergibt sich bereits, daß wir zunächst zwei Arten von Ruhr streng unterscheiden müssen: die Amöbenruhr und die Bazillenruhr. Die Amöbenruhr, die später in einem besonderen Kapitel behandelt werden soll, ist hauptsächlich eine Krankheit tropischer Länder und wird in den Ländern der gemäßigten Zone nur selten angetroffen. Sie wird auch als endemische Ruhr bezeichnet, weil sie weniger Tendenz zu epidemischer Ausbreitung zeigt, als die Ruhr bazillären Ursprungs. Letztere, vielfach auch epidemische Ruhr genannt, kommt in allen Klimaten vor und ist namentlich als Kriegsseuche und als Volksseuche gefürchtet.

Ätiologie. Die Ätiologie der Bazillenruhr ist, wie wir bereits in der Einleitung sahen, keine einheitliche. Dysenterie kann nach unseren heutigen Kenntnissen durch verschiedene Bakterien hervorgerufen werden, die allerdings im System einander sehr nahe stehen, dennoch sich aber durch biologische Eigenschaften scharf differenzieren lassen. Neben dem schon erwähnten „Bacillus dysenteriae Shiga-Kruse" muß ein zuerst von *Flexner* bei einer Ruhrepidemie auf den Philippinen entdecktes Stäbchen als weitverbreiteter Ruhrerreger angesehen werden, der auch in Deutschland verschiedentlich bei sporadischen und epidemiologisch zusammengehörigen Ruhrerkrankungen gefunden worden ist. Weiterhin haben *Vedder* und *Duval* sowie kurz darauf *Hiss* und *Russel* einen Bazillus als Ruhrerreger festgestellt, der von den beiden erstgenannten Arten verschieden ist, aber dem *Flexner*schen Ruhrbazillus sehr viel näher steht als dem *Shiga-Kruse*schen. Auch dieser, meist als „Bazillus Y" bezeichnete Mikroorganismus ist, wie wir aus den Untersuchungen von *Kruse, Lentz, Liefmann* und *Nieter, Lucksch* u. a. wissen, in Deutschland und anderen europäischen Ländern nicht selten. Er scheint eine besondere Form der Ruhr hervorzurufen und ist im besonderen der häufigste Erreger der Ruhr der Irren.

Es ist zweckmäßig, wenn man nach dem Vorschlage von *Lentz* dem durch besondere Toxinwirkungen ausgezeichneten Bacillus Shiga-Kruse die übrigen Ruhrbazillen als „giftarme Typen" gegenüberstellt. Letztere bilden allem Anschein nach eine große Gruppe — ähnlich der Paratyphusgruppe —, deren einzelne Vertreter sehr viele gemein-

same Eigenschaften besitzen und vielleicht nicht immer scharf zu trennen sind.

Klinische Erscheinungen.

Was die klinischen Erscheinungen, die pathologisch-anatomischen Veränderungen und auch die epidemiologischen Verhältnisse anbelangt, so existieren zwischen den hier in Rede stehenden Arten der Bazillenruhr keine so wesentlichen Unterschiede, daß eine getrennte Besprechung erforderlich wäre. Es wird demnach im folgenden nur dort auf etwaige Besonderheiten eingegangen werden, wo differente Verhältnisse vorliegen.

Während die Amöbenruhr nur selten stürmische, akute Erscheinungen hervorruft, verläuft die Bazillenruhr in der Mehrzahl der Fälle als akute Infektionskrankheit. Meist gehen dem Ausbruch der Krankheit Abgeschlagenheit und allgemeines Übelbefinden voraus. Symptome von seiten des Magendarmkanals sind um diese Zeit keineswegs immer vorhanden, äußern sich aber häufig schon in leichter Diarrhöe oder auch in Verstopfung. Allmählich steigern sich die Leibschmerzen, oder aber es kommt ganz plötzlich zu den heftigsten Koliken. Es besteht dann ein ausgesprochener Tenesmus, der die Kranken besonders quält und in immer kürzeren Zwischenräumen zur Defäkation veranlaßt. Dazu gesellt sich vielfach Erbrechen. Die Stuhlentleerungen, die anfangs noch dünnbreiig und von fäkulentem Geruch waren, verlieren diese Eigenschaften immer mehr und mehr und bestehen schließlich aus fade, oft faulig, oft spermaartig riechendem Schleim. Sie werden jedesmal nur in sehr geringen Mengen entleert, dafür aber um so häufiger. Wenn es erst zu Nekrose des Epithels und Geschwürsbildung im Darm gekommen ist, enthält dieser Schleim auch Beimengungen von Blut, Eiter und Epithelfetzen. Der Leib ist anfangs meist aufgetrieben, später eingesunken, über den Umbiegungsstellen des Dickdarms besteht in den späteren Stadien der Krankheit deutliche Druckempfindlichkeit. Infolge des überaus häufigen Stuhldranges tritt nicht selten Prolapsus ani auf. Weil der Appetit völlig darniederliegt und jede Nahrungsaufnahme von erneutem Stuhldrange gefolgt wird, verweigern die Kranken meist die dargebotenen Speisen und verfallen rapide. In den schwer verlaufenden Fällen erfolgt daher der Tod meist auch infolge Inanition. Die Körperwärme ist gewöhnlich leicht gesteigert, doch kommen vielfach auch von Beginn der Krankheit an subnormale Temperaturen zur Beobachtung. Länger dauerndes hohes Fieber spricht für Komplikationen.

Im Verlaufe der Ruhr treten häufig Störungen im Gebiete des Zirkulationsapparates und des Nervensystems auf. Da gröbere anatomische Veränderungen, welche diese Krankheitserscheinungen erklären könnten, bei den Leichen Ruhrkranker nicht gefunden werden, so muß man annehmen, daß sie durch Giftwirkungen bedingt sind, die von den in der Dickdarmschleimhaut wuchernden Ruhrbazillen ausgehen. Die Störungen im Gebiete des Nervensystems bestehen meist in Para- oder Hemiplegien; auch Lähmungen einzelner Muskelgruppen sind nicht selten. In einzelnen Epidemien werden bei vielen Fällen nervöse Herzerkrankungen beobachtet. Ebenfalls als Ausdruck der Toxinwirkung dürften wohl die Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen aufzufassen sein, die oft sehr unangenehme Komplikationen der bazillären Dysenterie bilden. Stärkere Darmblutungen, Perforationsperitonitis und Leberabszesse werden bei der Bazillenruhr viel seltener

beobachtet als bei der Amöbenruhr. Treten Leberabszesse auf, so handelt es sich um multiple kleine Eiterherde, im Gegensatz zu den bei Amöbenenteritis so häufigen einfachen Abszessen. Ob die Ruhrbazillen unmittelbar an der Bildung jener kleinen Eiterherde beteiligt sind, erscheint fraglich, da sie in der Abszeßwand und im Eiter bisher niemals gefunden wurden. Wahrscheinlich liegen hier metastatische Wirkungen gewöhnlicher Eitererreger vor, die als sekundär infizierende Mikroben vom Darm aus in den in seiner Widerstandskraft geschwächten Organismus eingedrungen sind.

Wenn die akuten Krankheitsformen nicht tödlich enden oder unter geeigneter Behandlung in völlige Genesung übergehen, dann entwickelt sich die chronische Ruhr. Die meist blutarm und kachektisch aussehenden Kranken fühlen sich subjektiv vielfach ganz wohl und klagen nur über zeitweise auftretende Leibschmerzen. Häufig bestehen ständig leichte Diarrhöen, mitunter jedoch wechseln Obstipation und Durchfälle ab. Wenn geformte Stühle ausgeschieden werden, so lassen sich in ihnen häufig kleine Blut- und Eiterbeimengungen finden, die große Mengen von Dysenteriebazillen enthalten. Die chronische Ruhr kann sich über viele Jahre hinziehen und jederzeit durch ein Neuaufflackern des Prozesses (Rezidiv) unterbrochen werden. Wie wir später sehen werden, sind die Fälle chronischer Bazillenruhr epidemiologisch von besonderer Wichtigkeit.

Im allgemeinen bieten die durch den *Shiga-Kruse*schen Bazillus verursachten Infektionen erheblich schwerere Symptome, als die durch den *Flexner*- und Y-Typus bedingten Ruhrerkrankungen. Die Zahl und Hartnäckigkeit der Durchfälle und der durch die enormen Flüssigkeitsverluste bedingte Kräfteverfall ist bei ersteren in der Regel viel bedeutender. Ferner sind die schweren nervösen Erscheinungen, die als Giftwirkungen des *Shiga*-Bazillus so oft das Krankheitsbild beherrschen, bei den anderen Formen selten. Die Mortalität beträgt nach *Lentz* demgemäß auch bei der durch den *Flexner*- und Y-Bacillus verursachten Ruhr 0·5%, in seltenen Fällen 8—13%, während bei der durch den *Shiga*-Bazillus hervorgerufenen Dysenterie 10—20%, in schweren Epidemien sogar 35—50% der Krankheitsfälle tödlich enden.

Pathologisch-anatomische Veränderungen. Die bazilläre Ruhr ist wie die Amöbenruhr in erster Linie eine lokale Dickdarmerkrankung, und zwar eine Erkrankung der Schleimhaut, speziell des Epithels des Dickdarms. Sie ist diejenige Krankheit des Dickdarms, die der Cholera, der Epithelinfektion des Dünndarms, entspricht. Pathologisch-anatomisch unterscheidet man 3 Stadien des Krankheitsprozesses. Das erste ist das der katarrhalischen Entzündung, in dem sich Hyperämie und beginnende Infiltration der Schleimhaut findet, im zweiten Stadium tritt eine Schwellung der Lymphfollikel und Epithelnekrose ein, im dritten Stadium folgt dann Bildung von Geschwüren und von diphtherischen Auflagerungen. In schweren Fällen kann das ganze Darmlumen mit fibrinösen Belägen ausgefüllt sein. Sobald die Geschwürsbildung begonnen hat, ist den gewöhnlichen Darmbakterien Tür und Tor geöffnet. Sie dringen in die Körpergewebe ein und bedingen Mischinfektionen.

Am intensivsten sind die pathologischen Veränderungen in allen Stadien auf der Höhe der Schleimhautfalten ausgesprochen; von hier aus schreitet der Prozeß in die Tiefe fort. Am stärksten sind weiterhin die-

jenigen Stellen des Darmes betroffen, die in erster Linie den mechanischen Insulten der Faezes ausgesetzt sind, also die Ampulla rectalis und die Umbiegungsstellen des Dickdarms und eventuell des Blinddarms. Selten greift der dysenterische Prozeß auch auf die unteren Teile des Dünndarms über. Die Geschwüre sind, wenn sie noch nicht konfluieren, unregelmäßig gezackt und seicht. Ihr Rand ist, im Gegensatz zu den durch Amöben erzeugten Bildungen, nicht unterminiert. Sie sind, ehe es zu einer größeren Flächenausdehnung kommt, quergestellt. Wenn die Geschwüre weiter in die Tiefe dringen, können sie schon von der Außenfläche des Darmes durch die starke Vaskularisation und die schwarzbläuliche Verfärbung der Serosa erkannt werden; doch kommen tiefe Geschwüre bei der Bazillenruhr seltener zur Beobachtung, als bei der Amöbendysenterie.

Bei der chronischen Form zeigt sich in älteren Fällen eine Verdickung des ganzen Dickdarms. Sein Lumen ist stellenweise verengert, an anderen Stellen erweitert, die Schleimhaut glanzlos und schiefrig verfärbt, vielfach mit kleinen Blutaustritten durchsetzt, hier und dort mit Pseudomembranen belegt. Mikroskopisch fällt das Fehlen von Epithel und Drüsen auf, sowie eine starke Bindegewebswucherung in der Muskularis und Submukosa. *Küster* sowie *Lentz* und *Kantorowicz* konnten bei Kranken mit chronischer Ruhr mehrfach durch Untersuchung mit dem Rektoskop atonische Geschwüre der Mastdarmschleimhaut feststellen.

Die Ruhrbazillen, Morphologie und Biologie.

Die Ruhrbazillen sind kleine, an den Enden leicht zugespitzte Stäbchen, ungefähr von der Größe des Typhusbazillus, aber plumper als dieser. In Ausstrichpräparaten aus Kulturen fällt mitunter eine ausgesprochene Variabilität der Formen auf. Die Bazillen färben sich gut, wenn auch nicht in allen Exemplaren gleichmäßig, mit den gewöhnlichen Anilinfarben, namentlich Fuchsin und Methylenblau, und entfärben sich bei Anwendung der *Gram*schen Färbemethode. Sporen werden nicht gebildet. Die Ruhrbazillen besitzen keine Geißeln und sind daher ohne Eigenbewegung; sie zeigen aber eine lebhafte Molekularbewegung, die von Ungeübten leicht mit echter Beweglichkeit verwechselt werden kann. Sie wachsen gut auf den gebräuchlichen Nährböden bei leicht alkalischer Reaktion, am besten bei einer Temperatur von 36—37° C; auch bei niedrigeren Temperaturen, sobald sie nur über 6° C liegen, findet eine gewisse Vermehrung statt, und zwar nicht nur bei Luftzutritt, sondern auch unter anaëroben Verhältnissen. In Gelatine tritt keine Verflüssigung ein. Die Oberflächenkolonien des *Shiga-Kruse*schen Bazillus haben eine große Ähnlichkeit mit Typhuskolonien und zeigen wie diese häufig gezackte Ränder und weinblattartige Struktur; bei den *Flexner-* und Y-Bazillen dagegen erscheinen sie in der Regel als knopfartig erhabene, runde Auflagerungen. Auch die Kultur auf Kartoffeln ist der des Typhusbazillus sehr ähnlich. Auf der Oberfläche von Agarplatten ist das Wachstum sehr zart, sodaß die Kolonien meist leichter als die des Typhusbazillus von den Kolonien des Bacterium coli unterschieden werden können. Kulturen auf Agar sind leicht fadenziehend. Außerordentlich charakteristisch für die Dysenteriebazillen ist ein intensiver Spermageruch, den namentlich die Agarkulturen besitzen. In Bouillon tritt eine gleichmäßige Trübung ein, in älteren Kulturen bildet sich häufig ein geringer Bodensatz. Indol wird in Bouillon und Pepton-

wasser vom *Shiga-Kruse*schen Bazillus niemals, vom *Flexner*schen Bazillus regelmäßig, wenn auch bei verschiedenen Kulturen nicht in gleichem Grade, vom Bazillus Y sehr unregelmaßig gebildet. Milch wird nicht zum Gerinnen gebracht. Lackmusmolke wird durch die Dysenteriebazillen etwa in demselben Grade gerötet, wie durch den Typhusbazillus. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bilden die Dysenteriebazillen kein Gas, Neutralrotagar wird nicht verändert. Auf Lackmusmilchzuckeragar wachsen die Ruhrbazillen nach 24stündigem Aufenthalt bei 37° C in tautropfenähnlichen Kolonien von etwa 1 *mm* Durchmesser, welche die Farbe des Agars in ihrer Umgebung nicht verändern und eine leicht milchige Trübung zeigen.

Differenzierung. Während die bisher genannten Kulturverfahren eine Trennung des *Shiga-Kruse*schen Bazillus von dem *Flexner*schen Ruhrbazillus und dem Bazillus Y nicht gestatten, gelingt eine solche durch Anwendung von Lackmus-Agar, dem verschiedene Zuckerarten zugesetzt sind (s. Anhang). Die Unterschiede, welche die einzelnen Bakterien beim Wachstum auf diesen Nährböden zeigen, sind dadurch bedingt, daß sie die eine dieser Zuckerarten zu vergären vermögen, die andere dagegen nicht. Man prüft diese Eigenschaft meist an Stichkulturen. Nach 48stündigem Wachstum lassen sich die etwaigen Farbenveränderungen in den Nährböden deutlich erkennen. Es wächst in

	Lackmus-Mannit-Agar	Lackmus-Maltose-Agar	Lackmus-Rohrzucker-Agar
der Bac. dysenteriae Shiga-Kruse	blau	blau	blau
„ „ „ Flexner	rot	rot	blau
„ „ „ Y	rot	blau	blau

Durch den *Shiga-Kruse*schen Bazillus wird das Aussehen dieser Nährböden in Stichkulturen nur insofern verändert, als in den tiefen Schichten der Lackmusfarbstoff reduziert und somit der Nährboden aufgehellt wird; durch den *Flexner*schen Bazillus hingegen wird die blau-violette Farbe des Lackmus-Mannit- und -Maltose-Agars nach 24 Stunden in Rotviolett verwandelt und im Verlaufe weiterer 24 Stunden in ein deutliches Rot übergeführt. Der Bazillus Y dagegen verändert nur den Mannit-Nährboden, nicht dagegen den Maltose-Agar. Die gleichen Unterschiede treten nach 48 Stunden auch in Oberflächenkulturen auf Mannit- bzw. Maltose-Agarplatten deutlich zutage. — Noch schneller können die Typen des Dysenteriebazillus kulturell durch Einsaat in Lackmus-Mannit- und Maltose-Nutroselösung (s. Anhang) differenziert werden; hier sind die gleichen Farbenunterschiede schon nach 24 Stunden sehr auffallend. Zu betonen ist, daß das geschilderte Verhalten den Kohlehydraten gegenüber nur für frisch aus dem Körper gezüchtete Kulturen gilt. Alte, längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Stämme geben diese Reaktionen häufig nicht mehr in der typischen Weise.

Was für die kulturelle Differenzierung des Typhusbazillus gesagt wurde, gilt auch hier: wir haben kein Kulturverfahren, das für sich allein maßgebend wäre, sondern sind auf die Prüfung mehrerer Nähr-

böden angewiesen und können aus dem Ausfall der einzelnen Reaktionen nur bedingte Schlüsse ziehen. Denn auch hier gibt es eine große Anzahl Bakterien, die den Ruhrbazillen sehr nahe stehen und sich kulturell ihnen in manchen Nährmedien gleich verhalten (Pseudodysenteriestämme usw.). Es muß in erster Linie die Beweglichkeit geprüft und sodann das Verhalten der verdächtigen Kultur in Bouillon (Fehlen der Indolbildung), Lackmusmolke, Neutralrotagar und vor allem auf den erwähnten Zuckernährböden untersucht werden. Auf diese Weise wird sich der bei weitem größte Teil der ruhrähnlichen Bakterien von den echten Dysenteriebazillen ohne weiteres trennen lassen.

Wir besitzen aber auch hier wieder in den Immunitätsreaktionen sichere Unterscheidungsmerkmale und müssen die spezifische Agglutinationsreaktion stets als Schlußstein der Diagnose einfügen. Man muß zwei verschiedene hochwertige Sera zur Verfügung haben: 1. ein Serum, das durch Immunisierung mit einem *Shiga*-Stamm und 2. ein solches, das durch Immunisierung mit einem *Flexner*-Stamm gewonnen wurde. Diese Sera werden am zweckmäßigsten an Kaninchen durch intravenöse Vorbehandlung mit steigenden Dosen lebender Bakterienkultur hergestellt. Bei der Immunisierung mit *Shiga*-Bazillen muß man äußerst vorsichtig verfahren, denn die Tiere sind gegen deren Giftstoffe sehr empfindlich und gehen häufig ein, bevor ihr Serum höhere Agglutinationswerte erreicht hat. Man beginnt am besten mit der Injektion von $^1/_{200}$ Öse der Kultur und steigt allmählich auf $^1/_{20}$ Öse. Bei der Immunisierung mit *Flexner*- oder Y-Bazillen, die, wie wir sahen, giftarm sind, kann man gleich mit der Injektion von 1 Öse Kultur beginnen. Größere Tiere, namentlich Pferde und Esel, eignen sich zur Herstellung diagnostischer Ruhrsera weniger, weil ihr Normalserum *Flexner*-Bazillen gegenüber unter Umständen recht hohe Agglutinationskraft zeigt, was beim normalen Kaninchenserum nicht der Fall ist. Über die Wirkungsweise der zu benutzenden Sera muß man genau orientiert sein, denn es kommen infolge Steigerung der Nebenagglutinine häufig nicht unerhebliche Gruppenwirkungen gegenüber den nicht homologen Ruhrbazillen vor. Ein *Shiga*-Serum vom Titer 1 : 1000 beeinflußt meist *Flexner*-Stämme bis 1 : 100, ein *Flexner*-Serum von gleichem Titer agglutiniert *Shiga*-identische Kulturen oft sogar bis 1 : 200. Es kommt also hier besonders auf die Austitrierung bis zu den Grenzwerten der beiden Serumpräparate an. Der Bazillus Y steht bezüglich seines Rezeptorenapparates dem *Flexner*schen Bazillus so nahe, daß hier die Agglutinationsreaktion strenge Unterschiede meist nicht erkennen läßt. *Flexner*-Immunsera agglutinieren häufig Y-Stämme in gleicher Weise wie die homologen Bazillen. Hochwertige Y-Sera beeinflussen zwar normal agglutinable Y-Stämme meist wesentlich höher als *Flexner*-Stämme, es kommen aber nach *Lentz* gerade beim Y-Typus häufig schwer agglutinable Kulturen vor, die erst nach vielen Übertragungen auf künstlichen Nährböden eine bessere Agglutinabilität erreichen.

Resistenz.

Die Dysenteriebazillen sind nicht sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse. Im angetrockneten Zustande gehen sie nach 8 bis 10 Tagen zugrunde, in feuchtem Zustande dagegen können sie sich bis zu mehreren Monaten lebensfähig erhalten. In Substraten mit saurer Reaktion sterben sie ziemlich bald ab. 0·5proz. Phenollösung vernichtet die

Bazillen in 6 Stunden, 1proz. in 30 Minuten, 3proz. in 1—2 Minuten. Sublimatlösung (1 : 1000) tötet die Bazillen sofort. Direktes Sonnenlicht zerstört sie in 30 Minuten. Bei Erwärmung auf 58° C werden die Ruhrbazillen in 1 Stunde abgetötet, gegen Kälte sind sie ziemlich widerstandsfähig; sie können in eingefrorenem Zustande bis zu mehreren Monaten sich lebensfähig erhalten.

Toxinbildung.

Die Leibessubstanz sämtlicher Ruhrbazillen ist giftig, und zwar die der *Shiga-Kruse*schen Bazillen in wesentlich höherem Grade als die der anderen Arten. Lösliche Gifte aber werden, wie neuere Forschungen von *Kraus* und *Dörr* sowie von *Todd* gezeigt haben, nur von den *Shiga-Kruse*schen Bazillen gebildet, während dem *Flexner*schen Bazillus und wohl auch dem Bazillus Y diese Fähigkeit nicht zukommt. Die löslichen Gifte der *Shiga-Kruse*schen Ruhrbazillen wirken bei bestimmten Versuchstieren, wie wir sehen werden, nicht nur in geringen Mengen tödlich, sondern vermögen bei geeigneter Einverleibung auch pathologische Veränderungen des Darmes und des Zentralnervensystems hervorzurufen, die klinisch und anatomisch eine völlige Identität mit dem Bilde der menschlichen Dysenterie darbieten. Schüttelt man junge Agarkulturen kurze Zeit mit physiologischer Kochsalzlösung und filtriert die Emulsion durch Bakterienfilter, so erhält man im Filtrat ein sehr wirksames Gift. Aus Bouillonkulturen der Dysenteriebazillen läßt sich mittelst Filtration durch bakteriendichte Filter gleichfalls ein sehr stark wirkendes Gift darstellen, das wohl mit dem in Agarkulturen nachgewiesenen identisch sein dürfte. Nach *Dörr* vertragen Dysenterietoxine Temperaturen von 60°, ja 70° C 1 Stunde lang, ohne geschädigt zu werden, verlieren aber bei Temperaturen, die über 80° C hinausgehen, rasch ihre Wirksamkeit. Die Giftbildung im Bouillon erfolgt nur bei stark alkalischer Reaktion des Substrates. Auf die Wirkungen dieser Gifte im Tierversuch werden wir weiter unten eingehen.

Tierpathogenität.

Abgesehen vielleicht von Affen, bei denen *Ravaut & Dopter* auch Spontaninfektionen beobachtet haben wollen, ist es bisher nicht gelungen, durch Verfütterung von Reinkulturen der Ruhrbazillen bei Tieren eine dysenterische Erkrankung und die für den Dysenterieprozeß charakteristischen Veränderungen im Darm hervorzurufen. Dagegen entfalten alle Dysenteriebazillen bei intravenöser, intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung lebender oder abgetöteter Kultur ausgesprochene pathogene Eigenschaften, die hauptsächlich in einer intensiven Giftwirkung zutage treten. Bei Meerschweinchen ist die Wirkung sehr ungleichmäßig. Bei Mäusen und Kaninchen beträgt die Dosis letalis, auf das Körpergewicht berechnet, $^1/_2$—1 *mg* abgetötete Kultur pro 100 *g* Gewicht. Die Dysenteriebazillen vermehren sich im Körper der Versuchstiere, wenn sie nicht in ganz erheblichen Mengen eingeführt werden, im allgemeinen nicht oder nur wenig, sondern gehen verhältnismäßig schnell zugrunde. Nur wenn sehr große Kulturmengen injiziert werden und der Tod der Tiere schnell erfolgt, lassen sich Ruhrbazillen im Herzblut und in den inneren Organen nachweisen. Bei dem Zerfall der Ruhrbazillen werden außerordentlich stark wirkende Gifte frei, die in den Bakterienleibern selbst enthalten sind oder ihnen anhaften.

Die Vergiftungserscheinungen, die durch die löslichen Toxine der *Shiga-Kruse*schen Bazillen hervorgerufen werden, treten am augen-

fälligsten bei Kaninchen in Erscheinung. Die Tiere zeigen einen ziemlich jähen Temperatursturz, Durchfälle und Lähmungserscheinungen, die eine große Ähnlichkeit mit den für die Lyssainfektion charakteristischen schlaffen Lähmungen haben. Pathologisch-anatomisch finden sich Blutungen in dem verlängerten Mark und schwere irreparable degenerative Veränderungen an den Vorderhornganglienzellen, die *Guggisberg* in Schnitten regelmäßig nachweisen konnte. Die Dysenteriegiftstoffe haben zu den Ganglienzellen und zu den Zellen der Darmschleimhaut eine spezifische Affinität. Bei Affen, Hunden und Katzen kommt es zu einer hämorrhagischen Entzündung des gesamten Darmtraktus, die vom Pylorus zum Anus an Intensität abnimmt, und zu reichlichem Blutaustritt in das Darmlumen. Nekrosen und Geschwürsbildungen fehlen fast immer. Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Kaninchen. Hier sind die Veränderungen nicht nur viel schwerer, sondern auch auf ganz bestimmte Partien des Darmes beschränkt: auf das Coecum und in manchen Fällen auch auf die ersten 8—10 *cm* des Kolons. Der Appendix und der Dünndarm sind stets frei. Die Blutungen in der Schleimhaut des Coecums beginnen auf den Kämmen der Querfalten, die als schwarzrote, hämorrhagisch infarzierte Wülste scharf von der ödematösen, in Blasen emporgehobenen, blaß-grauweißen Mukosa abstechen. Dann kommt es zu Blutaustritten im Bereiche der gesamten Schleimhaut, die mächtig geschwollen ist und das Aussehen dunkelroten Sammets annimmt. In einem noch späteren Stadium bilden sich, ebenfalls zuerst wieder auf der Höhe der Falten, Nekrosen, die allmählich an Tiefe und Flächenausdehnung zunehmen und von mißfarbigen, graugrünen Massen bedeckt sind, zwischen denen hier und da normale Schleimhautinseln sich hypertrophisch vorwölben. In seltenen Fällen kommt es bis zur Narbenbildung, sodaß der Blinddarm schon von außen eine sehnig glänzende Beschaffenheit darbietet. Der Tod erfolgt entweder akut als Herztod oder, wenn die injizierte Giftmenge geringer war, nach längerer Zeit infolge von Kachexie, die wieder eine Folge der schweren Vergiftung des ganzen Körpers mit dem Ruhrgift ist. In diesen Fällen findet man auch regelmäßig parenchymatöse Degenerationen der inneren Organe.

Auch große Tiere, wie Esel und Pferde, sind gegen die Giftwirkung der *Shiga-Kruse*schen Dysenteriebazillen sehr empfindlich. Ferner wirken diese Toxine vergiftend bei Katzen, Hunden und Affen und endlich auch beim Menschen, bei dem die Injektion kleiner Mengen, z. B. 1—2 *mg*, abgetöteter Kulturmasse ziemlich hohes Fieber sowie Kopf- und Gliederschmerzen hervorruft. An der Injektionsstelle tritt eine mehr oder weniger starke Entzündung und Anschwellung auf. Auch Mäuse sind für die Wirkung der löslichen Dysenterietoxine sehr empfänglich. Meerschweinchen und Vögel dagegen sind gegen sie fast refraktär.

Bakteriologische Diagnose.

Für die bakteriologische Diagnose der Bazillenruhr kommen beim Kranken nur die Faezes, bei der Leiche der Darminhalt oder Stücke der Darmwand in Frage. Die Dysenteriebazillen finden sich nicht im Blut der Kranken und infolgedessen auch nicht im Urin. Wenn in vereinzelten Fällen in den inneren Organen von Leichen Ruhrkranker Dysenteriebazillen gefunden worden sind (*Rosenthal, Duval* und *Basset* u. a.), so dürfte es sich hier um eine Einwanderung während der Agone oder post mortem gehandelt haben. In allen Fällen empfiehlt es

sich, von dem Untersuchungsmaterial zunächst ein mit verdünntem Karbolfuchsin gefärbtes Deckglaspräparat herzustellen. Wenn möglich, benutzt man hierzu Schleimflöckchen des Stuhles. In frischen Fällen von Dysenterie findet man in derartigen Ausstrichpräparaten häufig kurze Stäbchen, anscheinend in Reinkultur, die zum großen Teil in Eiterkörperchen eingeschlossen liegen. Durch das mikroskopische Präparat allein läßt sich indessen nie mit Sicherheit die Diagnose Ruhr stellen. Unter allen Umständen muß das Züchtungsverfahren herangezogen werden. Ein Anreicherungsverfahren, ein Analogon des Peptonanreicherungsverfahrens der Choleravibrionen, besitzen wir für Ruhrbazillen bis jetzt nicht. Zur Züchtung fischt man sich aus dem Darminhalt eine Schleimflocke heraus, wäscht sie in sterilem Wasser und benutzt sie zur Aussaat auf Gelatineplatten, gewöhnlichen Agarplatten, Lackmusmilchzucker-Agarplatten und Lackmusmannit-Agarplatten, die in der üblichen Art serienweise beschickt werden. Über die Identifizierung der gewonnenen Reinkulturen ist bereits gesprochen worden.

Immunität. Ob beim Menschen eine natürliche Immunität gegen Bazillenruhr vorkommt, entzieht sich naturgemäß der experimentellen Forschung; doch dürfen wir nach Analogie mit anderen akuten und chronischen Darmerkrankungen annehmen, daß auch für diese Infektion die Empfänglichkeit der einzelnen Individuen verschieden sein wird. Erworben werden kann eine Immunität durch Überstehen der Krankheit. Wenn Menschen mehrmals innerhalb einiger Jahre an typischen Ruhranfällen mit massenhafter Ausscheidung von Ruhrbazillen erkranken, so sind diese Fälle als infolge von Diätfehlern, Erkältung usw. entstandene Exazerbationen einer mehr chronischen Ruhrinfektion aufzufassen und sprechen nicht gegen die Möglichkeit und das Vorkommen einer kompletten Immunität nach Überstehen der Krankheit. Daß die Ruhr zu denjenigen Erkrankungen gehört, die nach einmaligem Überstehen im allgemeinen eine recht gute Immunität hinterlassen, dafür sprechen auch die Versuche an Tieren und Menschen mit Reinkulturen der Dysenteriebazillen. Es gelingt, die verschiedensten Tiere durch Einverleibung steigender Mengen von Dysenteriekultur gegen höhere Dosen, die das vielfache Multiplum der einfach tödlichen Dosis betragen können, zu immunisieren.

Das Dysenterieserum ist in seiner biologischen Zusammensetzung verschieden je nach der Art der zu seiner Gewinnung benutzten Antigene. Wenn die Immunisierung der serumliefernden Tiere mit den Filtraten von Bouillonkulturen erfolgte, so ist zu erwarten, daß das so gewonnene Serum auf die löslichen Dysenterietoxine antitoxisch wirkt. Werden aber den Immuntieren abgetötete oder gar lebende Dysenteriebakterien einverleibt, so wird das Serum vorwiegend antiinfektiöse und in geringem Grade antitoxische Eigenschaften besitzen. Nun lassen sich aber tatsächlich beide Eigenschaften, die antiinfektiöse und die antitoxische, im Tierversuch nicht so scharf trennen, wie man es theoretisch fordern könnte. Die antiinfektiöse Wirkung des mit Bakterien hergestellten Serums ist im Tierversuch nur schwer nachweisbar, weil die Dysenteriebakterien im Körper der Versuchstiere keine oder nur eine geringfügige Vermehrung erfahren. Die antitoxische Wirkung läßt sich im Tierversuch, namentlich an Kaninchen, leichter demonstrieren. Man gebraucht, wie die Versuche von *Shiga, Kruse, Kraus* und *Dörr,*

Dopter und *Vaillard, Heller* und *de Mestral* zeigen, große Dosen Serum, um nur die doppelte oder dreifache tödliche Dosis bei Kaninchen zu neutralisieren, selbst bei gleichzeitiger Einverleibung von Gift und Serum. Genauer und absolut zuverlässig läßt sich der Antitoxingehalt der Dysenteriesera nach den Untersuchungen von *Kolle, Heller* und *de Mestral* an Mäusen bestimmen. Nicht nur das mit bakterienfreien Bouillonkulturfiltraten, sondern auch das mit Bakterien hergestellte Serum besitzt übrigens diese antitoxische Wirksamkeit; bei dem letztgenannten Serum ist neben der rein antitoxischen vielleicht auch eine anti-endotoxische Quote vorhanden. Wichtig nicht nur für die praktische Beurteilung dieser Fragen, sondern auch für die theoretische Auffassung der Immunitätsreaktionen des Tierkörpers auf die Einverleibung der verschiedenen Antigene ist die Tatsache, daß mit beiden Arten der Dysenteriesera (antiinfektiöse und antitoxische) bei der Behandlung der menschlichen Dysenterie bessere therapeutische Erfolge erzielt worden sind als bei der experimentellen Dysenterieinfektion bzw. -Vergiftung der Tiere, mit den ersteren von *Shiga* und *Kruse,* mit den letzteren von *Dopter* und *Vaillard* u. a. Beide Arten von Dysenterieserum entfalten beim Menschen auch eine anscheinend sichere Schutzwirkung. Deshalb ist die Forderung wohlbegründet, beide Arten von Dysenterieserum kombiniert anzuwenden: das vorwiegend anti-infektiöse, mit Bakterienleibern gewonnene, das auch eine Quote Anti-Endotoxine enthalten mag, um ein Fortschreiten der Infektion zu verhindern, das mit Filtraten hergestellte, vorwiegend antitoxische, um die schon gebildeten sezernierten Toxine zu neutralisieren.

Die Frage, inwieweit hochwertiges Immunserum imstande ist, bei der Dysenteriebehandlung des Menschen etwas zu leisten, wird von den meisten Autoren zugunsten des Serums beantwortet. Namentlich scheint eine Herabsetzung der Mortalität und eine Abkürzung des Krankheitsverlaufes erreichbar zu sein. Auch dürfte die Heranziehung des Serums für Zwecke der passiven Immunisierung von Infektionsbedrohten auf kürzere Zeit praktisch durchaus gerechtfertigt und empfehlenswert sein. Voraussetzung ist hier allerdings die Benutzung eines hochwertigen Serums. Das Dysenterieserum muß vor der Abgabe für therapeutische Zwecke im Tierversuch auf seinen Schutzwert gegenüber den Ruhrgiften bzw. lebenden Ruhrbakterien geprüft werden.

Neben den spezifisch bakteriziden und antitoxischen Stoffen treten im Serum der ruhrimmunisierten Tiere auch spezifische Agglutinine auf. Diese werden, wie schon früher erwähnt, zur Differenzierung der verschiedenen Arten der Ruhrbazillen und zu ihrer Unterscheidung von den ruhrähnlichen Bakterien benutzt. Im Serum Ruhrkranker sind spezifische Agglutinine gleichfalls nachgewiesen und mit Erfolg zur Diagnose und nachträglichen Erkennung der Krankheit verwendet worden. Zur Differenzierung der Ruhrbakterien von den ruhrähnlichen eignet sich indessen das Serum von ruhrkranken oder -rekonvaleszenten Menschen nicht, weil der Gehalt eines derartigen Serums an Agglutininen im allgemeinen zu gering ist und weil deshalb störende Gruppenagglutinationen bei seiner Anwendung leicht zu Trugschlüssen führen können. Außerdem ist zu beachten, daß *Flexner-* und Y-Bazillen schon durch das Serum normaler Menschen meist bis zur Verdünnung 1 : 30, häufig sogar bis 1 : 50 agglutiniert werden.

Epidemiologie.

Wenngleich im allgemeinen Erkrankungen an Bazillenruhr in den europäischen Kulturstaaten wohl nicht so häufig vorkommen wie Typhuserkrankungen, so muß man sich doch darüber klar sein, daß die Ruhrbazillen auch bei uns weit verbreitet sind. In Deutschland sind auch in der neueren Zeit zahlreiche Epidemien beobachtet worden, und zwar sowohl solche, in denen Bazillen des *Shiga-Kruse*schen Typus, als auch solche, in denen Bakterien des Y- und des *Flexner*-Typus die Erreger waren. Die letztgenannten Mikroorganismen hat man mehrfach auch aus gruppenweise zusammengehörigen Fällen von Enteritis follicularis bei Kindern gezüchtet, sodaß wir es bei diesen Erkrankungen möglicherweise häufiger, als man denkt, mit echter Ruhr zu tun haben. Genauere Aufschlüsse darüber werden systematische Untersuchungen zu erbringen haben. Bemerkenswert ist, daß bei größeren Epidemien von *Shiga*-Ruhr in neuerer Zeit häufig auch Krankheitsfälle festgestellt worden sind, bei denen aus den typischen Darmentleerungen nur Bazillen der giftarmen Typen — meist *Flexner*-Bazillen — isoliert werden konnten. Ob es sich hier um Mischinfektionen handelt oder um eine zufällig gleichzeitige Häufung von Ruhrerkrankungen verschiedener Ätiologie, ist vorläufig nicht entschieden.

Bei allen epidemiologischen Betrachtungen über die Ruhr ist daran festzuhalten, daß der ruhrkranke Mensch im Vordergrund des Interesses steht. Von ihm werden in den ersten Krankheitstagen mit den typischen blutig-schleimigen Stühlen in der Regel enorme Mengen Ruhrbazillen — oft fast in Reinkultur — entleert, sodaß diese frischen Fälle für die Umgebung bei weitem am gefährlichsten sind. Sobald die Stühle fester werden, gelingt es sehr viel seltener, die Bazillen nachzuweisen und dann meist auch nur in geringer Menge. Daß aber von den Rekonvaleszenten auch nach der klinischen Genesung oft noch längere Zeit Ruhrbazillen ausgeschieden werden, beweisen die Untersuchungen von *Conradi* und *Lentz;* letzterer fand sie in 3 von 12 Fällen noch 4—5 Wochen nach der Genesung. Auf eine Ausscheidung von Ruhrerregern während 1—2 Wochen nach der Genesung wird man nach *Conradi* bei jedem Ruhrkranken rechnen müssen. Auch die an chronischer Ruhr Leidenden scheiden anscheinend stets dann Bazillen aus, wenn ihre Entleerungen Schleim enthalten. Bei Rückfällen finden sich meist wieder große Bazillenmengen, aber auch in der anfallsfreien Zeit beherbergen die Betroffenen die Ruhrerreger in ihrem Darm und scheiden sie gelegentlich, wenn auch in geringen Mengen, aus. Besonders gefährlich für die Umgebung werden solche Kranke aber erst, wenn sich neue Rückfälle entwickeln.

Auch Bazillenträger im engeren Sinne, also klinisch Gesunde, die die Krankheitserreger ausscheiden, gibt es bei der Ruhr, und diese tragen zweifellos in erheblichem Maße zur Verbreitung der Krankheit bei. Daß ihre Zahl unter Umständen recht groß sein kann, zeigte sich bei einer Ruhrepidemie auf dem Truppenübungsplatz Hagenau, wo 171 klinischen Erkrankungen 139 gesunde Bazillenträger gegenüberstanden.

Über die Verbreitung der Ruhrbazillen wird erst dann ein Urteil gefällt werden können, wenn man alle Darmkrankheiten mit Schleimbeimengungen im Stuhle als ruhrverdächtig ansieht und bakteriologisch untersucht. Dies gilt vor allem für die sog. Enteritis follicularis

der Kinder, die Dickdarmkatarrhe der Geisteskranken und für manche sporadische Diarrhöen.

Wir haben bei der Bazillenruhr also ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Cholera und beim Typhus. Der Harn der Kranken kommt bei Ruhr als Infektionsquelle nicht in Betracht, weil die Ruhrerreger im Gegensatz zu den Typhusbazillen nicht in das Blut übergehen, wie wir oben sahen. Die Übertragung des Infektionsstoffes vom kranken oder infizierten Menschen auf Gesunde kann direkt durch Kontaktinfektion und indirekt durch Vermittlung infizierter Nahrungsmittel oder Gebrauchsgegenstände erfolgen.

Obgleich Wasserinfektionen bei der Verbreitung der Ruhr erfahrungsgemäß nicht eine so wichtige Rolle spielen, wie bei der Verbreitung der Cholera und des Typhus, fehlt es doch nicht an Beispielen, wo die Ruhr von zentralen Wasserversorgungsstellen, namentlich von Brunnen aus, im Bereich des Versorgungsbezirks verbreitet worden ist. Eine wesentlich größere Bedeutung kommt jedenfalls den Kontaktinfektionen zu. Diese Tatsache läßt es auch erklärlich erscheinen, daß die sanitären Zustände, die Reinlichkeit und die sozialen Verhältnisse, unter denen eine Bevölkerung lebt, nicht ohne Einfluß auf die Ausdehnung von Ruhrepidemien sind. Die Ruhr befällt mit Vorliebe die ärmeren Bevölkerungsschichten und Menschenmassen, die unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen eng zusammenleben müssen, wie Truppen in Feldlagern usw. Wie die Darmkrankheiten überhaupt, pflegen sich die Ruhrerkrankungen im Spätsommer und Herbst zu häufen.

Bekämpfung. Für die Bekämpfung der Ruhr kommen die gleichen Grundsätze in Frage, die schon bei der Bekämpfung des Typhus erörtert worden sind. Es kommt sehr viel darauf an, die ersten Ruhrfälle einer Epidemie möglichst frühzeitig zu erkennen und als Quellen neuer Infektionen unschädlich zu machen. Auf jede Weise muß verhindert werden, daß Ausscheidungen Ruhrkranker, in denen die Krankheitserreger enthalten sind, in der Außenwelt verbreitet werden. Um dies zu erreichen, muß eine möglichst strenge Desinfektion aller Dejekte, in denen man Ruhrbazillen nachweisen oder vermuten kann, vorgenommen werden. Die Durchführung bakteriologischer Untersuchungen wird die Auffindung etwaiger Bazillenträger ermöglichen. Daneben ist die amtliche Meldepflicht für alle Ruhr- und ruhrverdächtigen Erkrankungen anzuordnen, damit die Behörden auf die einzelnen Krankheitsherde aufmerksam werden. In Städten mit Schwemmkanalisation und einwandfreier Wasserversorgung werden diese Maßnahmen häufig zur Unterdrückung der Seuche genügen. Wo indessen die Beseitigung der Fäkalien auf weniger rationelle Weise geschieht und dadurch, wie in kleinen Städten und in Dörfern, vielfach Gelegenheit gegeben ist, daß die Bazillen direkt auf gesunde Menschen oder auf Nahrungsmittel, in Flußläufe, Brunnen usw. übertragen werden, dort muß außerdem auf eine Besserung der allgemeinen sanitären Verhältnisse, besonders auf die Anlage einer einwandfreien Trinkwasserversorgung und auf eine rationelle Beseitigung der Fäkalien, hingewirkt werden. Bei geeigneter Kombination der speziell gegen den Infektionserreger gerichteten und der auf die Besserung allgemein-hygienischer Zustände hinzielenden Maßnahmen wird es mehr und mehr gelingen, die Ruhr zu beschränken.

Die Schutzimpfung gegen Ruhr in Form der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Ruhrbakterien ist bisher in nennenswertem Umfange noch nicht durchgeführt worden. Für den Kriegsfall würde es von besonderem Werte sein, eine aktive Immunisierung analog der Typhus- und Choleraschutzimpfung anwenden zu können; denn wie Typhus und Cholera kann auch die Ruhr unter Umständen als Kriegsseuche schwere Opfer fordern. Die außerordentlich hohe Giftigkeit der Ruhrbakterien ist allerdings der Einverleibung genügender Kulturmengen sehr hinderlich, sodaß die Aussichten für die Ermittlung eines wirksamen Schutzimpfungsverfahrens vorläufig wenig günstig sind.

Literatur.

Lentz, Dysenterie. Handbuch d. pathog. Mikroorgan., Bd. 2 (1903) und Ergänzungsband 2 (1909).

Shiga, Über den Dysenteriebazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 23 u. 24 (1898). — Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 43—45; Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 41.

Kruse, Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 40; 1901, Nr. 23—24; 1907, Nr. 8—9.

Kruse, *Rittershaus*, *Kemp* und *Metz*, Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 57 (1907).

Lentz, Vergleichende kulturelle Untersuchungen über die Ruhrbazillen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 41, 1902.

Flexner, Über Dysenteriebazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 28 (1900) und Bd. 30 (1901).

Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens. Heft 20, Berlin, Hirschwald, 1902.

Lentz, Über eine 1905 in Saarbrücken beobachtete Ruhrepidemie (Baz. Y), Klin. Jahrb., Bd. 17 (1907).

Lentz, Immunität bei Ruhr. Handbuch d. pathog. Mikroorgan., Bd. 4 (1904).

Shiga, Über Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 18.

Dörr, Dysenterietoxin. Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 1, Jena, G. Fischer, 1908. — Dysenterieantitoxin. Ebenda, Bd. 2 (1909).

Kraus und *Dörr*, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 55 (1906).

Kolle, *Heller* und *de Mestral*, Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschr., 1908.

Ruge, Bazillenruhr. Handb. der Tropenkrankheiten von *Mense*, Bd. 2, Leipzig, J. A. Barth, 1905.

Haendel, Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittelst der Agglutination, der Komplementbindung und der bakteriotropen Immunisierung. Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 28 (1908).

Die Hagenauer Ruhrepidemie des Sommers 1908. Veröffentl. aus d. Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 43, Berlin, A. Hirschwald, 1910.

20. VORLESUNG.

Über Bacterium coli commune und die Darmbakterien.

Wir haben in den vorigen Kapiteln wiederholt das Bacterium coli commune erwähnt und müssen uns nun der Vollständigkeit halber und, weil es verschiedentlich als Erreger krankhafter Prozesse bei Menschen und Tieren angesprochen worden ist, auch mit der Morphologie und Biologie sowie mit den pathogenen Eigenschaften dieses Mikroorganismus beschäftigen. Es soll dies aber nicht mit der Ausführlichkeit geschehen, die der Besprechung der pathogenen Mikroorganismen im engeren Sinne, der Erreger der Seuchen und spezifischen Infektionskrankheiten, naturgemäß gewidmet werden mußte. Denn das Bacterium coli commune ist ein Saprophyt, der in jedem Darmkanal, selbst schon im Darm der Säuglinge, vegetiert, und dessen Bedeutung als Krankheitserreger verhältnismäßig sehr gering ist.

Bacterium coli; commune. Morphologie.

Das Bacterium coli ist kein so einheitlicher Typus wie beispielsweise der Typhusbazillus oder der Choleravibrio, sondern repräsentiert eine große Zahl von Varietäten einer Bakterienspezies, die sowohl in morphologischer wie in biologischer Beziehung nicht unerhebliche Differenzen aufweisen. Untersuchungen aus den letzten Jahren von *M. Neisser, Massini, Burri, R. Müller* u. a. bringen immer mehr Bestätigungen für die Inkonstanz der Eigenschaften der Bakterien dieser Gruppe. Offenbar ist das Bacterium coli als Spezies dadurch ausgezeichnet, daß es weitgehende Anpassungsfähigkeit an äußere Einflüsse besitzt. Da es nun zudem in seinem Protoplasma, wie später noch ausgeführt werden soll, zahlreiche latente Fähigkeiten hat, so kommt es zur Bildung von Varietäten, sobald äußere Reize die Mutationen und Anpassungserscheinungen auslösen. Die letzteren vollziehen sich oft außerordentlich rasch, innerhalb weniger Tage, wie z. B. *Burri* bei einer Coli-Art, dem sog. Coli imperfectum, zeigte. Von einigen Autoren sind auch Bakterienarten mit ganz differenten morphologischen und biologischen Eigenschaften der Spezies Bact. coli eingereiht worden, nur deshalb, weil sie im Darm der Menschen vorkommen und gewisse Eigenschaften des Bact. coli besitzen. Von ihnen soll hier nicht die Rede sein, ebensowenig von den bei Tieren vorkommenden Bacterium coli-Arten, die bei den einzelnen Tierarten anscheinend verschieden sind. Auch bei Kaltblütern kommt Bacterium coli vor.

Die konstantesten Artmerkmale weist das Bacterium coli auf, welches im Darm der an der Mutterbrust genährten Säuglinge vorkommt. Die Länge des meist plumpen, geraden, an den Ecken abgerundeten Stäbchens schwankt zwischen 1 und 5 μ, die Breite zwischen 0·4 und 0·7 μ. Unter minder günstigen Ernährungsbedingungen wird Fadenbildung beobachtet, ebenso das Auftreten von Polkörnern. Sporenbildung fehlt, auch eine ausgesprochene Kapselbildung kommt den gewöhnlichen Coliarten nicht zu. Das Bacterium coli besitzt eine größere Anzahl von Geißeln, die peritrich angeordnet und kürzer und zarter sind, als diejenigen des Typhusbazillus. Die Beweglichkeit ist bei den einzelnen Stämmen verschieden. Wenn auch der typische Colibazillus meist nur sehr träge beweglich ist, so gibt es doch andrerseits auch Stämme, denen eine lebhafte Eigenbewegung zukommt.

Biologie. Das Bact. coli commune wächst üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden, und zwar sowohl unter aëroben, als auch unter anaëroben Bedingungen. Auf Gelatine ist das Wachstum je nach deren Zusammensetzung und dem Stammcharakter des Bazillus sehr verschieden. Die Oberflächenkolonien erscheinen bei durchfallendem Lichte meist irisierend. Sie haben entweder Weinblattform und unterscheiden sich dann von den Kolonien des Typhusbazillus durch ihre gröbere Struktur, größere Dicke und Feuchtigkeit, oder sie erscheinen, wie die in der Tiefe liegenden Kolonien, opak und scharf umschrieben rund. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Agaroberfläche ähneln die Kulturen denen des Typhusbazillus, sind jedoch meist, aber nicht immer, dicker und größer als die letzteren. Auf der Kartoffel bildet sich ein dicker, saftiger Überzug, der anfangs farblos, später gelblich, „erbsenpüreefarbig", dann gelbbraun ist. Milch wird bei Züchtung im Brutschrank meist schon nach 24 Stunden zur Gerinnung gebracht. Lackmusmolke wird stark gerötet (Taf. **21**, *Fig. 3*). In Bouillon- und Peptonlösung tritt eine starke gleichmäßige Trübung und Indolbildung ein; bei längerem Wachstum kommt es meist zur Bildung eines Oberflächenhäutchens. In traubenzuckerhaltigen Nährböden erfolgt starke Gasbildung. *Ejkmann* und nach ihm *Thomann* u. a. haben nachgewiesen, daß Colibakterien, die aus dem Darme von Warmblütern stammen, bei 46° C Zucker vergären können, während die aus Kaltblütern gezüchteten Stämme diese Fähigkeit bei 46° C nicht besitzen, wohl aber bei niedrigeren Temperaturen. Auf Lackmusmilchzuckeragar wächst das Bact. coli sehr charakteristisch: die Kolonien, die meist größer und üppiger sind, als diejenigen des Typhusbazillus, zersetzen den Milchzucker unter Säurebildung und erscheinen daher burgunder- oder himbeerrot auf blauem Grunde (s. Taf. **22**, *Fig. 2*). Die gebildete Säure diffundiert allmählich in den Nährböden und färbt diesen auch in der Umgebung der Kolonien rot. Platten, auf denen die Colikolonien sehr dicht stehen, erscheinen daher im ganzen rot.

Im Neutralrotagar tritt starke Gasbildung ein, zudem nimmt der Nährboden schon im Verlaufe der ersten 24 Stunden eine fluoreszierende Farbe an (s. Taf. **21**, *Fig. 6*).

Resistenz. Das Bacterium coli ist gegen alle äußeren Einflüsse viel widerstandsfähiger, als der Typhusbazillus. Es hält sich, da es in bezug auf seine Nährsubstrate äußerst anspruchslos ist, lange Zeit in der Außenwelt und wird überall gefunden, wo menschliche oder tierische Dejekte

verbreitet werden. So sind Colibazillen z. B. regelmäßig in der Erde gedüngter Felder nachweisbar. Wenn Colibakterien in größerer Zahl in einem Trinkwasser gefunden werden, so ist damit eine Verunreinigung erwiesen, die auf das Eindringen von Fäkalien hinweist. Der Befund von Bacterium coli ist keine Seltenheit im Wasser schlecht gedeckter Brunnen, die Zuflüsse aus nahe gelegenen Düngerhaufen oder sonstigen Schmutzstätten erhalten. Im Gegensatz zum Typhusbazillus hält sich das Bact. coli außerordentlich lange im Wasser, sodaß aus seinem Vorkommen darin keineswegs geschlossen werden darf, daß ein Brunnen oder Flußlauf kürzlich mit Fäkalien verunreinigt wurde.

Tierpathogenität.

Auf das Verhalten der Colibakterien im Tierversuch wollen wir nicht ausführlicher eingehen. Denn einerseits bestehen zwischen den einzelnen Varietäten in dieser Beziehung die größten Unterschiede, und andrerseits sind die bedingten Wirkungen nicht besonders charakteristisch. Meerschweinchen kann man durch intraperitoneale Einverleibung von $^1/_{10}$—$^1/_5$ Öse Coliagarkultur töten. Es kommt zu einer Vermehrung der eingespritzten Bakterien und die Tiere erliegen der Infektion unter den Erscheinungen der Peritonitis und unter Abfall der Körpertemperatur infolge Wirkung der in den Bazillenleibern enthaltenen Gifte. Nicht alle Colistämme haben die gleiche Virulenz für Meerschweinchen; es gibt auch völlig avirulente Kulturen. Bei Einverleibung genügend großer Mengen von Bakterien in die Gewebe gelingt es fast bei allen Tieren, infektiöse Prozesse, sei es lokaler Natur oder Allgemeininfektionen, hervorzurufen.

Uns soll hier nunmehr die Bedeutung des Bacterium coli für den gesunden und kranken Menschen und seine pathogene Wirkung interessieren.

Physiologische Bedeutung.

Im Darmkanal des gesunden Menschen spielen die Coliarten jedenfalls eine bedeutende Rolle. Durch ihre antagonistischen Wirkungen gegenüber den Fäulnisbakterien müssen sie als die wichtigsten Schutzmittel zur Einschränkung der Darmfäulnis gelten. Weiterhin beteiligen sie sich zweifellos an dem Abbau der im Darm vorhandenen Nahrungsmittel, namentlich der Cellulose *(Schloßmann)*, denn sie vermögen Kohlehydrate und Eiweiß zu zersetzen. Auch auf diese physiologischen Wirkungen können wir hier nicht näher eingehen.

Beziehungen zu Krankheitszuständen des Menschen.

Die Beziehungen des Bacterium coli zu Krankheitszuständen des Menschen sind erst seit etwa 15 Jahren näher erforscht worden. In den ersten Anfängen der Bakteriologie gab es kaum eine Krankheit, bei der nicht Colibakterien gefunden und auch als Erreger angesprochen worden wären. Die Mehrzahl dieser Angaben hat allerdings der Kritik nicht lange standgehalten, namentlich mußten und müssen die an Leichenmaterial erhobenen Befunde mit größter Skepsis verwertet werden, weil wir wissen, daß post mortem, ja sogar schon während der Agone, eine Einwanderung des Bacterium coli in das Blut und in die Körperorgane stattfinden kann. Größere Klarheit erhoffte man von der Serumdiagnostik, als die Agglutinationskraft des Patientenserums gegenüber den mutmaßlichen Erregern geprüft wurde. Auch die Serumreaktion führt hier aber, wie die neueren Untersuchungen ergeben haben, sehr häufig zu Trugschlüssen, wenn nicht nach äußerst strengen Prinzipien und unter Heranziehung der unerläßlichen Kontrollen gearbeitet wird, denn die einzelnen Varietäten und Stämme der großen Coligruppe

verhalten sich gegenüber der Wirkung normaler und spezifischer Serumarten so äußerst verschieden, daß wir über diese Beziehungen bisher keinerlei bindende Gesetze aufstellen können. Vor allem ist ein positiver Ausfall der Agglutinationsprobe nicht beweisend für eine ursächliche Rolle des Bacterium coli bei einem Krankheitsprozeß. Der Rezeptorenapparat dieses Bakteriums ist außerordentlich verschiedenartig. Ein mit einem Stamm *A* hergestelltes Serum hat Agglutinationswirkung auf *A* und vielleicht auf einen Stamm *G* und *H,* nicht aber auf *B, C, D, E, F,* selbst wenn alle Stämme aus einem und demselben Darm isoliert sind. Es muß indessen mit Rücksicht auf die weitgehende Anpassungsfähigkeit des Bacterium coli und die bei ihm beobachteten Mutationserscheinungen noch untersucht werden, inwieweit die Agglutinationsrezeptoren der einzelnen Stämme konstant sind.

In der Gruppe des Bacterium coli spielen, wie die Untersuchungen der neuesten Zeit ergeben haben, funktionelle Anpassungserscheinungen eine große Rolle. Ein Beispiel hierfür bringen wir auf Taf. 25. Die hier in Frage kommenden Veränderungen, die zuerst *Massini*, *Burk* und *M. Neisser* beschrieben, hat man anfangs als Mutation gedeutet, weil die neu auftretenden Eigenschaften vererbbar sind. Nach der allgemein angenommenen Anschauung *Weismanns* können adaptiv erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden, im Gegensatz zu den durch Mutation erworbenen. *Pringsheim* und *R. Müller* haben aber betont, daß eine Verallgemeinerung dieses für die Metazoen und deren geschlechtliche Vermehrung geltenden Gesetzes für die Bakterien nicht erlaubt ist. Nach *Pringsheim* ist die erbliche Fixierung der durch funktionelle Anpassung erworbenen Eigenschaften bei den Protisten sehr wohl möglich, „da im Gegensatz zur Trennung der somatischen von den durch äußere Einflüsse nur schwer zu verändernden Geschlechtszellen höherer Lebewesen bei der Teilungsvermehrung der Protisten ja Soma und Geschlechtszelle in eins zusammenfällt, und das Tochterindividuum immer einen Teil, etwa die Hälfte, des Mutterindividuums in sich schließt".

Namentlich die Untersuchungen, die *Burri* mit einigen von Gras isolierten Colistämmen anstellte, zeigen, daß alle Zellen dieser Coliarten durch äußere Einwirkungen zur Entwicklung neuer Fähigkeiten, mittelst denen sie sich den veränderten Bedingungen anpassen, gebracht werden können. Schüttelt man nämlich eine Rohrzucker nicht vergärende, sehr stark verdünnte Kultur (Coli imperfectum) in 1proz. Rohrzuckerlösung, so gewinnen in kurzer Zeit alle Zellen die Fähigkeit, Rohrzucker zu vergären, und vererben diese Eigenschaft. Denn die fortgezüchteten Kulturen vergären sogleich nach der Aussaat die Rohrzuckermedien. Die neu entstandene Varietät, Coli perfectum, hat sich in Anpassung an das neue Medium, dem es im Vorleben noch nicht begegnet war, in bestimmter zweckdienlicher Richtung gebildet, indem es die Fähigkeit zur Entwicklung eines spezifischen Fermentes erwarb. Hierdurch unterscheidet sich der Vorgang als adaptive Erscheinung von den fluktuierenden Varietäten *Darwins* sowie den *de Vries*schen Mutationen.

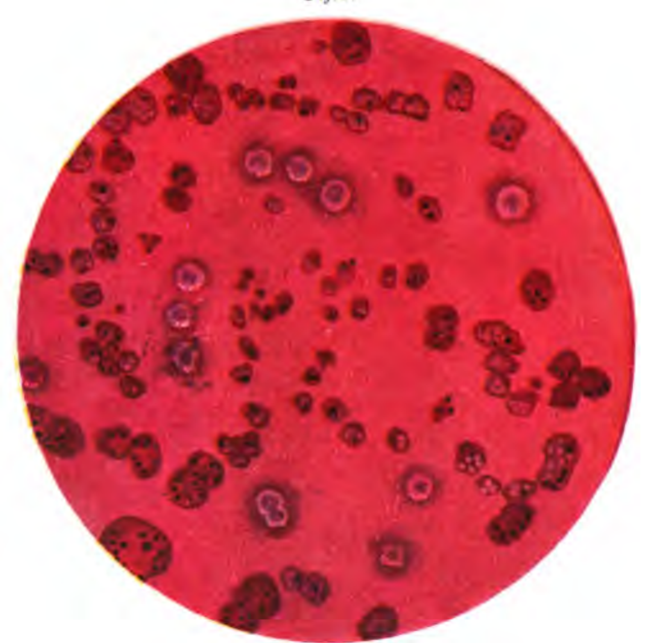
Endogene und exogene Coli-infektionen.

An dem Vorkommen von echten Colibazillosen, d. h. Krankheitsprozessen, die durch Infektion mit Colibakterien bedingt sind, ist nicht zu zweifeln. Ob es sich allerdings bei diesen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Colistämmen um bestimmte Arten der großen Gruppe handelt, können wir nicht entscheiden, weil eine ge-

Fig. 1.



Fig. 2.



Mutationserscheinungen bei Bacterium coli.

Fig. 1: Stamm Burk. — Fig. 2: Stamm Massini.

Bei Ausstrich der nach dem *Burri*schen Tuschepunktverfahren aus einer einzigen Zelle gewonnenen Reinkultur bilden sich auf *Endo*schem Fuchsinagar nach 24 Stunden zunächst nur weiße Kolonien, die, um diese Zeit abgeimpft, auch weiterhin weiß bleiben. Nach 2—3 Tagen treten in den Kolonien Knötchen auf. Bei Abimpfung von solchen knötchentragenden Kolonien entwickeln sich gleichzeitig weiße und rote Kolonien. Letztere ergeben bei weiterer Fortzüchtung auf Endoplatten stets nur wieder rote Kolonien, auch bei Zwischenschaltung mehrfacher Kulturen auf gewöhnlichem Agar. Die weißen Kolonien lassen sich auf Fuchsinagar stets wieder in weiße und rote umwandeln.

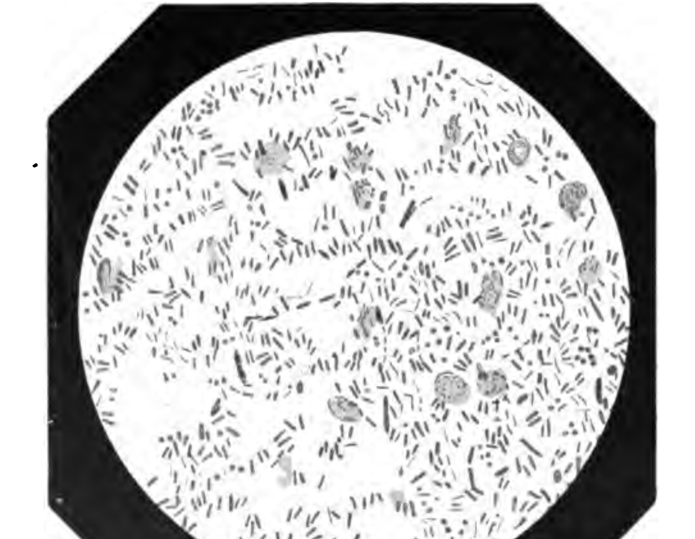


Fig. 1.



Ausstrichpräparat aus Harnsediment bei Bact. coli-Zystitis.

Fig. 2.



Bact. coli im Ausstrichpräparat aus normalen Faezes neben zahlreichen anderen Bakterien (Kokken, Spirochäten etc.). Färbung nach *Kühne-Weigert*.

nauere Differenzierung weder mit Hilfe des Tierversuchs, noch durch die Immunitätsreaktionen in gleicher Weise gelingt, wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen. Je nachdem es sich bei den einzelnen Krankheitsfällen um Colistämme handelt, die bereits früher als Saprophyten in dem erkrankten Organismus vegetierten und infolge irgendwelcher besonderen Umstände nun plötzlich pathogene Eigenschaften entfalteten, oder ob wir es mit Bakterien zu tun haben, die neu von außen eingedrungen sind — es wird sich dies allerdings nicht immer feststellen lassen —, unterscheidet man zwischen endogenen und exogenen Coliinfektionen. Uns interessieren hier in erster Linie die endogenen Colibazillosen.

Die Möglichkeit, daß die Colibakterien ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort, den Darmtraktus, verlassen, und sich in anderen Höhlen oder Organen des Körpers ansiedeln, kann dadurch gegeben sein, daß infolge irgendwelcher Umstände die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist. Solange die natürlichen Schutzmittel des Körpers ungeschwächt sind, solange namentlich die Epitheldecke des Darmes unversehrt ist und die den Körpergeweben innewohnenden normalen bakteriziden Kräfte nicht geschädigt sind, wird dies selten eintreten.

Bact. coli als Mischinfektionserreger.

Wir sahen schon, daß postmortal und in der Agone die Colibazillen aus dem Darm in das Blut und die inneren Organe übertreten. Ebenso ist ein Eindringen in den Körper möglich im Verlaufe von akuten Darmkrankheiten, z. B. bei Cholera, Ruhr und Typhus, wenn die Darmwand stellenweise ihres Epithels entkleidet oder auch sonst krankhaft verändert ist. Wir finden bei diesen Krankheiten sekundäre Coliinvasionen gar nicht selten. Aber es bedarf nicht immer einer Epithelläsion; bei chronischen erschöpfenden Krankheiten kann, auch ohne daß ausgesprochene Darmerkrankungen vorausgingen, die Widerstandsfähigkeit des Organismus so herabgesetzt werden, daß durch Bakterien, die sonst unschädlich im Darm vegetieren, Autoinfektionen entstehen. Eine besonders hohe Virulenz brauchen übrigens jene Colistämme gar nicht immer zu haben; es ist vielfach festgestellt worden, daß die Pathogenität der als Erreger von Krankheitszuständen anzusehenden Colibazillen im Tierversuch keineswegs bedeutend war. Wenn man nun auch gerade hier bei der Verwertung der Tierversuchsergebnisse für die Pathologie des Menschen besonders vorsichtig sein muß, so liegt doch keinerlei Veranlassung vor, eine besondere Virulenzsteigerung der krankheitserregenden Colibakterien anzunehmen. Eine weit größere Rolle spielt jedenfalls das Verhalten des Körpers gegenüber den eindringenden Mikroorganismen. Die Colibazillosen verlaufen ja auch im allgemeinen — wenn es auch schwere und tödlich endende Fälle gibt — nicht unter so stürmischen Erscheinungen, wie wir dies bei hochvirulenten Infektionserregern sonst zu sehen pflegen, sondern bedingen meist langdauernde, mehr subakute typhusähnliche Krankheitszustände, deren Allgemeinsymptome sich durch die schädigende Einwirkung der Stoffwechselprodukte und der beim Zerfall freiwerdenden giftigen Leibessubstanz der Colibakterien vollauf erklären lassen. Die Colibakterien siedeln sich, wenn sie mit dem Blute verschleppt werden, vorzugsweise in solchen Höhlen oder Organen des Körpers an, die ihnen für ihre Weiterentwicklung besonders günstige Bedingungen

nauere Differenzierung weder mit Hilfe des Tierversuchs, noch durch die Immunitätsreaktionen in gleicher Weise gelingt, wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen. Je nachdem es sich bei den einzelnen Krankheitsfällen um Colistämme handelt, die bereits früher als Saprophyten in dem erkrankten Organismus vegetierten und infolge irgendwelcher besonderen Umstände nun plötzlich pathogene Eigenschaften entfalteten, oder ob wir es mit Bakterien zu tun haben, die neu von außen eingedrungen sind — es wird sich dies allerdings nicht immer feststellen lassen —, unterscheidet man zwischen endogenen und exogenen Coliinfektionen. Uns interessieren hier in erster Linie die endogenen Colibazillosen.

Die Möglichkeit, daß die Colibakterien ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort, den Darmtraktus, verlassen, und sich in anderen Höhlen oder Organen des Körpers ansiedeln, kann dadurch gegeben sein, daß infolge irgendwelcher Umstände die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist. Solange die natürlichen Schutzmittel des Körpers ungeschwächt sind, solange namentlich die Epitheldecke des Darmes unversehrt ist und die den Körpergeweben innewohnenden normalen bakteriziden Kräfte nicht geschädigt sind, wird dies selten eintreten.

Bact. coli als Mischinfektionserreger.

Wir sahen schon, daß postmortal und in der Agone die Colibazillen aus dem Darm in das Blut und die inneren Organe übertreten. Ebenso ist ein Eindringen in den Körper möglich im Verlaufe von akuten Darmkrankheiten, z. B. bei Cholera, Ruhr und Typhus, wenn die Darmwand stellenweise ihres Epithels entkleidet oder auch sonst krankhaft verändert ist. Wir finden bei diesen Krankheiten sekundäre Coliinvasionen gar nicht selten. Aber es bedarf nicht immer einer Epithelläsion; bei chronischen erschöpfenden Krankheiten kann, auch ohne daß ausgesprochene Darmerkrankungen vorausgingen, die Widerstandsfähigkeit des Organismus so herabgesetzt werden, daß durch Bakterien, die sonst unschädlich im Darm vegetieren, Autoinfektionen entstehen. Eine besonders hohe Virulenz brauchen übrigens jene Colistämme gar nicht immer zu haben; es ist vielfach festgestellt worden, daß die Pathogenität der als Erreger von Krankheitszuständen anzusehenden Colibazillen im Tierversuch keineswegs bedeutend war. Wenn man nun auch gerade hier bei der Verwertung der Tierversuchsergebnisse für die Pathologie des Menschen besonders vorsichtig sein muß, so liegt doch keinerlei Veranlassung vor, eine besondere Virulenzsteigerung der krankheitserregenden Colibakterien anzunehmen. Eine weit größere Rolle spielt jedenfalls das Verhalten des Körpers gegenüber den eindringenden Mikroorganismen. Die Colibazillosen verlaufen ja auch im allgemeinen — wenn es auch schwere und tödlich endende Fälle gibt — nicht unter so stürmischen Erscheinungen, wie wir dies bei hochvirulenten Infektionserregern sonst zu sehen pflegen, sondern bedingen meist langdauernde, mehr subakute typhusähnliche Krankheitszustände, deren Allgemeinsymptome sich durch die schädigende Einwirkung der Stoffwechselprodukte und der beim Zerfall freiwerdenden giftigen Leibessubstanz der Colibakterien vollauf erklären lassen. Die Colibakterien siedeln sich, wenn sie mit dem Blute verschleppt werden, vorzugsweise in solchen Höhlen oder Organen des Körpers an, die ihnen für ihre Weiterentwicklung besonders günstige Bedingungen

bieten, d. h. deren Säfte und Sekrete für sie nicht bakterizid wirken. Sie rufen hier Entzündungen hervor.

Infektionen der Harnwege. Von den Coliinfektionen der Harnwege ist die Colizystitis (siehe Taf. **26**, *Fig. 1*) die häufigste und wichtigste. Sie ist allerdings nur selten auf Einschleppung der Colibazillen durch die Blutbahn zurückzuführen, sondern die Erreger werden in der bei weitem größten Mehrzahl der Fälle von außen durch die Urethra, an deren Mündung sie auch beim Gesunden fast regelmäßig anzutreffen sind, eingeführt. Hierher gehören die Blasenentzündungen, die sich an Katheterismus anschließen. Das häufige Vorkommen der Colizystitis beim weiblichen Geschlecht läßt sich dadurch leicht erklären, daß die weibliche Harnröhrenmündung wegen der größeren Nähe zum After leichter mit Colibakterien in Berührung kommt und zudem infolge ihrer Kürze leichter von ihnen durchwandert wird, als die männliche.

In den Anfangsstadien verläuft die Erkrankung fast symptomlos; erst wenn es zu einer stärkeren Vermehrung und Wucherung der Bakterien auf der Blasenschleimhaut gekommen ist, stellen sich Harndrang, Schmerzen in der Blasengegend und leichte Fieberbewegungen ein. Diese Zustände können sich monatelang hinziehen, ohne daß es zu einer weiteren Verbreitung der Erreger kommt. Nicht selten dehnt sich die Erkrankung aber aufwärts durch die Harnleiter bis in das Nierenbecken aus, und wenn die Colibazillen von dort durch die Harnkanälchen in die Niere eindringen, dann entsteht das Krankheitsbild der suppurativen Nephritis.

In selteneren Fällen kommt es zu Infektionen der Harnwege auf dem umgekehrten Wege, wenn Colibakterien von der Blutbahn aus durch die Niere ausgeschieden werden. Es würde sich dann an die Nephritis deszendierend eine Erkrankung des Nierenbeckens und weiter eine Zystitis anschließen können. Schließlich ist noch eine dritte Möglichkeit für die Entstehung einer Colizystitis gegeben, nämlich die Einwanderung der Erreger direkt von den der Blase anliegenden Dickdarmteilen aus durch die Darm- und Blasenwand. Die sich nicht selten an Mastdarmoperationen und an entzündliche Darmkatarrhe und Mastdarm-Scheidenfisteln anschließenden Blasenentzündungen werden vielfach auf diese Weise zu erklären sein.

Bact. coli in den Gallenwegen. Abgesehen von den Harnwegen wird das Bacterium coli commune als Entzündungserreger wohl am häufigsten in den Gallenwegen angetroffen. Während unter normalen Verhältnissen der Inhalt der Gallenblase, hauptsächlich wohl wegen der zum Darme hinführenden Strömung, meist steril befunden wird, dringen bei Gallenstauung, wie auch experimentell nachgewiesen ist, leicht Bakterien des Darmkanals, in erster Linie Colibazillen, in die Gallenblase vor. Es kommt hier anscheinend häufiger, als man früher annahm, zu einer länger dauernden Ansiedlung dieser Mikroorganismen, die ja in der Galle einen guten Nährboden finden, und infolgedessen zu einem Katarrh. Die Bedeutung der Colibakterien für die Entstehung der Gallenblasenkrankheiten wird in letzter Zeit immer mehr gewürdigt. Man nimmt heute allgemein an, daß der zur Steinbildung führende Katarrh der Gallenblasenschleimhaut in erster Linie durch die Invasion von Colibazillen bedingt ist. Auch die sich an Gallenblasenaffektionen vielfach anschließenden Fälle von Ikterus sind in ihrer Mehrzahl auf Coliinfektionen zurückzuführen. Wir

haben bereits bei der Besprechung des Abdominaltyphus darauf hingewiesen, daß der positive Ausfall der *Gruber-Widal*schen Reaktion bei Ikterischen meist wohl durch das Bestehen von Colibazillosen zu erklären ist.

Bact. coli bei Eiterungen und Septikämien.

Weiterhin ist das Bacterium coli nicht selten die Ursache für die Entstehung der Peritonitis suppurativa. Bei Bauchfellentzündungen, die sich an Darmperforationen anschließen, werden Colibazillen regelmäßig in dem krankhaft veränderten Exsudat gefunden, wenn auch meist mit anderen Bakterien vermischt; aber auch in solchen Fällen, die — ohne daß eine Darmperforation vorliegt — im Gefolge der mannigfachsten Erkrankungen der Unterleibsorgane, in erster Linie der Därme auftreten, ist das Bacterium coli häufig als der Erreger der Entzündung anzusehen. Es dringt hier offenbar infolge lokaler Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, z. B. bei eingeklemmten Hernien, durch die Darmwand hindurch und bewirkt, je nach den vorliegenden Verhältnissen, entweder akute oder mehr chronische, diffuse oder zirkumskripte Entzündungsherde. Auch bei Tieren lassen sich experimentell durch Reinkulturen von Colibakterien diese Krankheitszustände erzeugen.

Daß das Bacterium coli auch sonst selbständig Eiterungen erregen kann, ist nicht zu bezweifeln. Namentlich sind es periurethritische, perimetritische und ähnliche Abszesse, bei denen es mehrfach in Reinkultur gefunden wurde. Es spielt also auch hier die Nähe des Darmes eine nicht unwesentliche Rolle. Immerhin können aber auch in Organen und Körpergegenden, die weit von der Bauchhöhle entfernt liegen, gelegentlich Eiterungen durch Colibazillen verursacht werden.

Ebenso wie andere Entzündungs- und Eitererreger kann das Bacterium coli commune als Septikämieerreger eine Rolle spielen. Das ist nicht selten der Fall, wenn Coliinfektionen in irgendwelchen Organen längere Zeit bestanden haben und die Widerstandskraft des Körpers allmählich völlig gebrochen ist (Diabetes, Amyloidentartung usw.). Die Coliseptikämien bilden hier also das Endstadium der Coliinfektionen. Sie rufen die gleichen Erscheinungen hervor, wie die durch andere Bakterien verursachten Septikämien und werden klinisch wegen der durch das Grundleiden bedingten schweren Erscheinungen meist nicht erkannt. Eine sichere Diagnose kann hier nur durch die bakteriologische Untersuchung des Blutes gestellt werden. Neuerdings nimmt man an, daß Coliseptikämien besonders häufig den letalen Ausgang bei infektiösen Darmkatarrhen der Säuglinge bedingen. Man hat bei verschiedenen Epidemien derartiger Krankheiten, die schnell und unter eigenartigen Erscheinungen (Ikterus, Zyanose, kein Fieber) zum Tode führten, in allen inneren Organen Colibazillen gefunden.

Bact. coli bei Darmkatarrhen.

Über die Bedeutung, die den Colibakterien für die Entstehung von Darmkatarrhen und Diarrhöen zuzuschreiben ist, gehen die Ansichten der Autoren noch weit auseinander. Früher überschätzte man diese Bedeutung ungemein und hielt die gewöhnlichen Coliarten für die Erreger der Säuglings-Darmkatarrhe und der als Cholera nostras bezeichneten Erkrankungen. Heute sind wir in derartigen Urteilen vorsichtiger, wenigstens was die pathogene Bedeutung des normalen Darm-Colibakteriums anbelangt. Daß coliähnliche Bakterien alle möglichen Formen von Darmkrankheiten erzeugen können, darüber kann kein Zweifel bestehen. Wir wissen dies nicht nur durch das Studium verschiedener Tierseuchen, die ihren Sitz hauptsächlich in dem Ver-

dauungstraktus haben, wie Kälberruhr, Schweinecholera, Darmdiphtherie der Kaninchen, Enteritis der Kälber usw., sondern haben ja auch in der menschlichen Pathologie genug Beispiele in den Paratyphusbazillen, den Ruhrbazillen des Typus *Flexner*, in verschiedenen Fleischvergiftungsbakterien usw., die ja sämtlich der Gruppe der Coli- bzw. coliähnlichen Bakterien sehr nahe stehen, wenngleich wir in der Lage sind, sie durch eine ganze Anzahl Methoden vom Bacterium coli zu differenzieren. Je mehr wir aber innerhalb dieser Familie differenzieren lernen und die einzelnen Arten jener Krankheitserreger oder kleinere Gruppen von ihnen als besondere Spezies charakterisieren können, desto mehr schrumpft die Zahl der auf gewöhnliche Colibakterien zurückzuführenden Darmerkrankungen zusammen.

Unter denjenigen Infektionen, die bis vor kurzem dem Bacterium coli zur Last gelegt wurden, spielt wohl die bedeutendste Rolle die als Colicolitis, Colitis contagiosa oder Enteritis follicularis bezeichnete Krankheit, die in Form kleinerer Epidemien aufzutreten und meist das Kindesalter zu befallen pflegt. Wie wir bei der Besprechung der Bazillenruhr gesehen haben, ist diese Infektion, die klinisch und epidemiologisch durchaus ruhrähnlich verläuft, nach neueren Untersuchungen der Ruhr zuzurechnen, und zwar gehört ihr Erreger zum Typus *Flexner* der Ruhrbazilien. Auch hier hat die Serodiagnostik die nähere Bestimmung der „coliähnlichen" Erreger ermöglicht, und so werden wir mit dem Fortschritt unserer Erkenntnisse wohl noch weitere der als Erreger spezifischer Darmerkrankungen angesehenen Colibakterien von dem typischen Bacterium coli commune abtrennen können.

Über Darmbakterien.

So befriedigend und bis zu einem gewissen Grade vollständig unsere Kenntnisse über das Vorkommen pathogener Bakterien und die damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen und pathologischen Veränderungen des Darmes sind, so lückenhaft sind sie im allgemeinen mit Bezug auf die Bedeutung der Bakterien in der Physiologie der Ernährung und Verdauung. Unbestritten ist wohl die Tatsache, daß den Bakterien im normalen Darm, vor allen Dingen auch in dessen unteren Abschnitten, eine ganz besondere physiologische Aufgabe zufällt. *Schottelius,* der sich große Verdienste um das richtige Verständnis der physiologischen Bedeutung der Darmbakterien erworben hat, stellt sogar die Behauptung auf: „Kein Problem der Ernährungsfrage hat eine größere praktische Bedeutung als das über die Anteilnahme der Darmbakterien an den Vorgängen der Ernährung." Wenn man bedenkt, daß alle Tierarten, auch die niederen und niedersten, ebenso wie der Mensch stets Mikroorganismen im Darm beherbergen, meist sogar in ungeheurer Menge, so wird man der Bakterienflora des Darmes einen Einfluß auf die Ernährung der Tiere und des Menschen wohl zuerkennen müssen. Seit unvordenklichen Zeiten hat, darauf weist *Schottelius* hin, diese „Symbiose" zwischen Mensch und Bakterien bestanden. Schon *Louis Pasteur* hat im Jahre 1885 auf diesen Zusammenhang zwischen Ernährung und Darmbakterien hingewiesen und zuerst die Anschauung präzisiert, daß die Bakterien des Darmes für die Ernährung der höheren Tiere unbedingt notwendig sind. Zwischen Darmflora und Organismus

der höheren Tiere und des Menschen hat sich eine gegenseitige Anpassung im Laufe der Jahrtausende vollzogen. Beim gesunden Tiere und Menschen besteht ein Zustand des Gleichgewichtes zwischen Körperzellen und Darmbakterien. Störungen dieses Gleichgewichtes aber können zu Störungen der Verdauungsvorgänge und dadurch zur Krankheit des Organismus führen. Zwar hatten *Nuttall* und *Thierfelder* durch außerordentlich mühselige und zielbewußte Experimente an Meerschweinchen gezeigt, daß die Tiere 10 Tage lang die Nahrung in einem sterilen Darmkanal assimilieren und an Gewicht zunehmen. Es wurde hierdurch die *Nencki*sche Behauptung widerlegt, daß die Verdauungssäfte der Darmdrüsen allein ohne Hilfe der Bakterien imstande seien, die Nahrungsmittel im Darmkanal resorbierbar zu machen. Die wissenschaftlich so außerordentlich wertvollen Versuchsergebnisse von *Nuttall* und *Thierfelder* dürfen allerdings, wie die von *Schottelius* an Hühnchen ausgeführten klassischen Untersuchungen beweisen, nicht verallgemeinert werden. *Schottelius* ernährte Hühnchen, die soeben dem Ei entschlüpft waren, mit steriler Nahrung in einem besonders konstruierten Raume, der keimfrei gemacht und durch sehr ingeniöse Vorrichtungen keimfrei gehalten wurde. Die Hühnchen fraßen und tranken, ohne daß trotz genügender Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr eine Gewichtszunahme erfolgte, während die aus den unter gleichen Bedingungen ausgebrüteten Eiern ausgeschlüpften Kontrolltiere, die mit gewöhnlicher, bakterienhaltiger Nahrung gefüttert wurden, an Gewicht zunahmen. *Schottelius* konnte Hühnchen bis zu 30 Tagen, also erheblich länger als es *Nuttall* und *Thierfelder* mit Meerschweinchen gelang, steril ernähren. Nur dann, wenn die zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen eine völlige Sterilität des Darminhaltes und der Organe der Tiere ergeben hatten, wurde das Versuchsergebnis als beweisend angesehen. Es zeigte sich, daß Tiere, deren Darmkanal keine Mikroorganismen enthält, in der Ernährung ganz gewaltig zurückbleiben. Solche Tiere mit sterilem Darmkanal sind merkwürdigerweise nicht imstande, das Nahrungseiweiß in genügender Weise zu assimilieren. *Schottelius* zeigte ferner durch Fütterungsversuche mit Reinkulturen bei den steril ausgebrüteten Hühnchen, daß nicht beliebige Bakterien in dem Darmkanal physiologische Funktionen bei der Ernährung ausüben, sondern ganz bestimmte Arten, die in jedem gesunden Hühnerdarm anzutreffen sind.

Aus diesen Experimenten erhellt also, daß die Bakterien für die zweckentsprechende Ausnutzung der Nahrung unentbehrlich sind, und es ist wohl anzunehmen, daß die großen Bakterienmengen, die bei allen Tierarten und beim Menschen im Darmtrakt vorhanden sind, den normalen Ablauf der Verdauungs- und Ernährungsvorgänge bedingen. Die Fermente der Bakterien sind offenbar mit dazu notwendig, daß das mit der Nahrung eingeführte Eiweiß seiner Arteigenschaften entkleidet und assimilierbar gemacht wird. Außerdem fallen den zahlreichen aëroben und anaëroben Bakterienarten, Hefezellen und Spirillen, wahrscheinlich noch zwei andere für die Ernährung wichtige Aufgaben zu: e r s t e n s Stoffe zu erzeugen, die Peristaltik auslösen, und z w e i t e n s Gase zu bilden, welche die Fortbewegung der Ingesta durch die Peristaltik unterstützen

Man kann die Annahme nicht von der Hand weisen, daß auch in der Pathologie der Verdauung und Ernährung die gewaltigen Mengen von Mikroorganismen, die namentlich in den Kotmassen des Dickdarms

in ununterbrochener, rascher Vermehrung begriffen sind, nicht ohne Bedeutung sein werden. So sind abnorme Zersetzungen des Darminhalts, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen des Magens, des Darmes oder der Bauchdrüsen auftreten, bekanntlich auf die Tätigkeit von Mikroorganismen zurückzuführen. Die von den verschiedenen Mikroorganismen erzeugten Fermente und Enzyme spielen beim Ablauf der Verdauungsvorgänge — das haben die neueren Untersuchungen über die Magen- und Darmverdauung ergeben — eine gegenüber der Tätigkeit der von den Drüsen des Verdauungsrohres gelieferten Verdauungsenzyme früher vielfach nicht genügend gewürdigte Rolle.

So allgemein diese Tatsachen heute wohl anerkannt sind, so wenig wissen wir bisher über die Einzelheiten der Vorgänge, die sich bei der Verdauung im normalen oder kranken Darm als Folge der Bakterienwirkung abspielen. Die Flora des Darmes und der Faezes ist nach manchen Richtungen ja allerdings schon eingehend studiert worden. So sind, seitdem die *Koch*sche Methodik für die bakteriologische Untersuchung der Faezes in ausgedehnterem Maße angewandt wird, namentlich die in Gelatine und auf Agarplatten aërob wachsenden Kotbakterien ziemlich genau untersucht und beschrieben worden. Es hat sich dabei gezeigt, daß gewisse Arten von Mikroorganismen bei jedem Menschen in den Stuhlentleerungen enthalten sind. Dazu gehören vor allen Dingen die Bakterien aus der Gruppe des Bacterium coli und des Bacterium lactis aërogenes. Seit *Escherich* und *Bienstock* zuerst das konstante Vorkommen dieser beiden Mikroorganismen gezeigt hatten, sind in zahlreichen Untersuchungen die gleichen Befunde erhoben worden. Während bei vielen Menschen das Bact. coli in Reinkultur oder gemischt mit dem Bact. lactis aërogenes als einzige aërob wachsende Bakterienart vorkommt, finden sich bei anderen in noch größerer Menge Kokken, Sarzinen und Hefen in aëroben Kulturen. Inwieweit das Vorwiegen von Bact. lactis aërogenes, von Kokken, Hefezellen oder einigen anderen Bakterienarten, z. B. von Bact. subtilis und Bact. proteus, neben dem bei gesunden Menschen stets dominanten Bact. coli mit der Art der Ernährung oder den Ursachen, die in der Tätigkeit der Verdauungsorgane zu suchen sind, in Zusammenhang steht, ist noch nicht geklärt. Wie viele morphologisch differente Mikroorganismen in normalen Faezes schon mikroskopisch nachweisbar sind, das zeigt Fig. 43 und Taf. **26**, *Fig. 2.*

Weit wichtiger als die bei Luftzutritt wachsenden Arten scheinen für die Physiologie und Pathologie der Verdauung die anaërob wachsenden Bakterien zu sein. Schon ältere Arbeiten von *Tissier, Achalme,* später von *Graßberger* und *Schattenfroh* wiesen darauf hin, daß ein antagonistisches Verhältnis zwischen dem Wachstum aërober Bakterien und demjenigen anaërober Mikroorganismen im Darme besteht. Die hier in Frage kommenden anaëroben Keime sind vor allen Dingen Bakterien aus der Gruppe der Buttersäurebazillen und der peptonisierenden Bakterien von *Flügge.* Aber neben diesen Arten kommen auch sporenhaltige Bazillen vor, die den Gasphlegmonebazillen und dem Erreger des malignen Ödems außerordentlich nahe stehen oder mit ihnen identisch sind. Neuerdings hat *Passini* in einer wertvollen Arbeit die Frage nach der Bedeutung der anaëroben Bakterien für die Physiologie der Verdauung weiter studiert. Er hat zahlreiche Faezesproben, namentlich von

Kindern, mittelst des Züchtungsverfahrens auf die genannten, bei Luftabschluß wachsenden Keime untersucht und sie meist in großer Menge in allen Proben gefunden, sodaß man wohl mit einem konstanten Vorkommen dieser Bakterienspezies rechnen kann. Besonders wichtig für die Ernährungsfrage ist die Erfahrung, daß diese Anaërobier imstande sind, das Eiweiß abzubauen. Sie entziehen dabei dem Eiweiß die spezifischen Arteigenschaften. Diese wichtige Tatsache konnte *Passini* unter Zuhilfenahme der spezifischen Eiweißpräzipitine nachweisen. Das dem Organismus artfremde Eiweiß wird also seiner für den Konsumenten toxischen Eigenschaften beraubt und dadurch leichter assimilierbar gemacht. Wenn man bedenkt, daß die anaëroben Bakterien schätzungs-

Fig. 43.



Ausstrichpräparat aus Faezes.

weise über 50% der im Dickdarm überhaupt vorhandenen Keime ausmachen, so wird ohne weiteres klar, wie wichtig ein näheres Studium der Wirkungsweise dieser Keime unter normalen und pathologischen Verhältnissen der Verdauung und des Stoffwechsels ist. Denn man muß bedenken, daß diese Keime, wie das von verschiedenen Seiten nachgewiesen ist, mittelst außerordentlich intensiv wirkender Enzyme oder Fermente ihre Tätigkeit entfalten.

Es führt in das Gebiet der allgemeinen Pathologie der Hinweis, daß neben den auf die Darmingesta wirkenden Fermenten dem Bakterienwachstum auch Stoffe ihre Entstehung verdanken, die leicht löslich und, wenn in größerer Menge erzeugt, für den Gesamtorganismus toxisch sind. Der größte Teil dieser Bakteriengifte

wird mit den Faezes ausgeschieden, nur ein ganz geringer Bruchteil wird vom gesunden Dickdarm aus resorbiert. Es müssen im gesunden Körper Bedingungen vorhanden sein, die den Übertritt dieser Gifte ins Blut nicht gestatten oder ihre Neutralisierung bewirken.

Es ist vor allem *Metschnikoff*, der den Gedanken vertritt, daß vom Dickdarm aus eine dauernde Resorption solcher toxischer Substanzen vor sich geht. Obwohl die Grundlagen seiner Ansichten experimentell noch nicht genügend ausgebaut sind, können wir doch diese Auffassung nicht mit Stillschweigen übergehen. Nach *Metschnikoff* sollen die bei allzu reichlicher Eiweißernährung leicht eintretenden Fäulnisprozesse zur Bildung von toxischen Substanzen führen, die nach ihrer Resorption das Gefäßsystem schädigen. Sie werden nach *Metschnikoff* die Ursache für das Altern, indem sie durch Reizung der Gefäßintima eine Entzündung und in deren Gefolge eine Verkalkung der Gefäßwand herbeiführen sollen. Von dieser Anschauung ausgehend empfiehlt nun *Metschnikoff*, dem Darmtraktus möglichst viel harmlose Bakterien zuzuführen, welche die Eiweißfäulnis hintanhalten. Die Milchsäurebakterien sind die wichtigsten Antagonisten der Eiweißgärung und sollen deshalb in großen Mengen in Form von Milch, Kefir, Kumys usw. von den Menschen genossen werden, um das frühzeitige Altern zu verhindern. Wenngleich diese Ansichten *Metschnikoffs* zum Teil rein theoretischer oder spekulativer Natur sind und lediglich auf die Anregung ausgehen, versuchsweise die Ernährung vorwiegend mit Milch und pflanzlichen Präparaten einzuführen und die übermäßige Ernährung mit Fleisch zu beschränken, so beanspruchen sie doch sicher Beachtung, weil die fortschreitende Erkenntnis in der Pathologie zeigt, daß viele Krankheitserscheinungen des Organismus durch Autointoxikationen seitens des Darmes zu erklären sind.

Die Nützlichkeit einer möglichst großen, normal zusammengesetzten Bakterienflora für die höheren Lebewesen vertritt *Schottelius* auch auf Grund von allgemein biologischen und bakteriologischen Anschauungen. Er weist ferner darauf hin, daß die normalen Darmbakterien pathogene Keime, die in den Darm gelangt sind, überwuchern oder vernichten und gleichzeitig den Körper gegen deren Wirkung durch Auslösung von Antikörperbildung festigen. In der Tat ist es höchstwahrscheinlich, daß schon infolge Überwucherung der normalen Darmflora viele pathogene Keime im Darm an der Entfaltung infektiöser Eigenschaften verhindert werden. Das Vorhandensein von Antikörpern gegenüber den verschiedensten Mikroorganismen im Blute normaler Menschen spricht dafür, daß vielleicht durch die Resorption der Stoffwechselprodukte der Darmbakterien die Antikörper erzeugenden Zellen des Körpers dauernd in Übung erhalten bleiben.

Die Behauptungen *Metschnikoffs* haben viel Gegnerschaft erfahren und wegen ihrer vielfach zu wenig naturwissenschaftlich exakten Grundlagen auch verdient, aber sie haben wie ähnlich zu beurteilende Theorien doch ihren Wert für den Fortgang der Forschung und der Wissenschaft. Denn sie haben auf den Zusammenhang zwischen Ernährung, Darmfunktion und Allgemeinbefinden ein neues Licht geworfen.

Literatur.

Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.

Escherich u. *Pfaundler*, Bacterium coli commune. Handbuch der pathogenen Mikroorg., Bd. 2.
Nuttall u. *Thierfelder*, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 21 u. 22.
Schottelius, Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. I. Teil. Arch. f. Hyg., Bd. 34.
Arnd, Über die Durchgängigkeit der Darmwand eingeklemmter Brüche für Mikroorganismen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893.
Bienstock, Über die Bakterien der Faezes. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 13, 1884.
Barlow, Beiträge zur Ätiologie, Prophylaxis und Therapie der Zystitis. Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 1893.
Baginsky, Zur Pathologie der Durchfallkrankheiten des kindlichen Alters. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 22, 1897.
Birch-Hirschfeld, Über das Eindringen von Darmbakterien in das Innere von Organen. *Zieglers* Beiträge, Bd. 24, 1898.
Bouchard, Leçons sur les auto-intoxications. Paris 1887.
Ficker, Über die Wachstumsgeschwindigkeiten des Bacterium coli commune. Inaugural-Dissertation, Leipzig 1895.
Fremlin, Vergleichende Studien an Bacterium coli verschiedener Provenienz. Arch. f. Hygiene, Bd. 19, 1893.
Garré, Bakteriologische Untersuchungen des Bruchwassers eingeklemmter Hernien. Fortschr. d. Med., 1886.
Gotschlich, Allgemeine Morphologie und Biologie der Mikroorganismen. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorg., Bd. 1, 1903 u. Erg.-Bd. 2, 1909.
Hammerl, Über das Vorkommen des Bacterium coli commune im Flußwasser. Hygien. Rundschau, 1897.
Hammerl, Die Bakterien der menschlichen Faezes nach Aufnahme von vegetabilischer und gemischter Nahrung. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 25, 1897.
Hesse, Über die gasförmigen Stoffwechselprodukte beim Wachstum der Bakterien. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 15, 1893.
Schottelius, Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Arch. f. Hygiene, Bd. 42, 1902.
Rabe, Bacterium coli als Krankheitsursache bei Tieren. Berliner tierärztl. Wochenschr., 1896.
Petri u. *Maassen*, Weitere Beiträge zur H_2S-Bildung aërober Bakterien. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 9, 1893.
Petruschky, Bakterio-chemische Untersuchungen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889/90.
Schmidt, Bacterium coli commune als Krankheitserreger. *Lubarsch-Ostertags* Ergebnisse der patholog. Anatomie, Bd. 1, 1896.
Tavel, Das Bacterium coli commune als pathogener Mikroorg. etc. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1889.
Wyss, Bacterium coli commune als pathogener Mikroorg. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk., 1889.
Ejkmann, Die Gärungsprobe bei 46° als Hilfsmittel bei der Trinkwasseruntersuchung. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 37.
Thomann, Zum Nachweis des Bact. coli im Wasser vermittelst der *Ejkmann*schen Methode. Hygien. Rundschau, 1907, Nr. 14.
Metschnikoff, Optimistische Weltanschauung. München, J. F. Lehmann, 1908.
Pringsheim, Weitere Untersuchungen über die sog. Mutation. Med. Klinik. 1911, Nr. 4.
— Die Variabilität niederer Organismen. Eine deszendenztheoretische Studie. Julius Springer, Berlin 1910.
Burri, Über scheinbar plötzliche Neuerwerbung eines bestimmten Gärungsvermögens durch Bakterien der Coligruppe. Zentralbl. f. Bakt. Abt. II, Bd. 28.
Reiner Müller, Künstliche Erzeugung neuer vererbbarer Eigenschaften bei Bakterien. Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 7.

---

21. VORLESUNG.

Pest.

Geschichtliches.

Die Pest gehört zu denjenigen Krankheiten, die uns schon aus den ältesten Zeiten durch Beschreibungen unverkennbar geschildert worden sind. Sie war ursprünglich eine Seuche des Orients, hat aber von dort aus schon im Altertum die verschiedensten Länder verheerend heimgesucht. Besonders bekannt und durch die ersten genaueren Schilderungen und epidemiologischen Beobachtungen wichtig wurde die große Epidemie, die unter Justinians Regierung (527—565) von Ägypten her das ganze römische Reich überzog und nach den Überlieferungen der Geschichtsschreiber fast die Hälfte der Bewohner dahinraffte. Seit dieser Zeit hat die Pest Europa verschiedentlich heimgesucht. Sie hat sich schon damals, soweit sich dies jetzt noch feststellen läßt, hauptsächlich auf dem Seewege verbreitet und vorwiegend Küstenstädte befallen. Von den Epidemien des Mittelalters ist die ausgedehnteste diejenige gewesen, die unter dem Namen des „schwarzen Todes“ im 14. Jahrhundert in ganz Europa ungeheure Opfer forderte. Nach Deutschland wurde sie damals anscheinend von der Südküste Frankreichs eingeschleppt. In den folgenden Jahrhunderten, in denen es ebenfalls zu verschiedenen Ausbrüchen der Seuche in Europa kam, fing man schon an, durch energisch durchgeführte Abwehrmaßregeln eine größere Ausdehnung der Krankheit zu verhindern. Die Zahl der Ausbrüche nahm dann auch vom 17. Jahrhundert an ab und die Epidemien wurden weniger heftig. Besonders günstig fiel für diese Abnahme allerdings der Umstand ins Gewicht, daß die Seuche nicht in dem Umfang wie bei früheren Epidemien als Lungenpest auftrat, sondern daß es sich meist um die weit weniger infektiöse Form der Drüsen-(Bubonen-)pest handelte. Die Abnahme der Lungenpest ist zweifellos den allmählichen Verbesserungen der allgemeinen hygienischen Verhältnisse in den Wohnungen zu danken.

Von der Mitte des 18. Jahrhunderts an ist Westeuropa von größeren Ausbrüchen der Seuche freigeblieben. Aber dennoch ist auch für uns heute die Pest, seit ihrer erneuten Ausbreitung in Asien und Afrika von 1894 ab, keine gleichgültige Krankheit, sondern sie erfordert fortgesetzt die größte Aufmerksamkeit seitens der Behörden. Der rege Welthandel, der die europäischen Häfen mit pestverseuchten Städten und Ländern verbindet — in erster Linie kommen hier Indien, Süd-

amerika und Ägypten in Betracht — läßt die Einschleppung der Seuche stets befürchten, und wir haben ja auch in fast allen bedeutenderen Hafenstädten aller Erdteile im letzten Dezennium Pestfälle auftreten gesehen. Es gilt also, den eindringenden Feind möglichst frühzeitig zu erkennen; nur dann können die Abwehrmaßregeln, die wir zur Vermeidung einer epidemischen Ausbreitung der Pest anwenden, von Erfolg gekrönt sein.

Wenn auch bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts durch sehr gewissenhafte Beobachtungen die Anschauungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen — so sei vor allen Dingen an *Clot-Bey*, den Gründer der Medizinschule in Kairo, erinnert — bis zu einem gewissen Grade geklärt waren, so konnte doch volle Klarheit über die Natur, Ursache und Verbreitung der Krankheit auf sicherer wissenschaftlicher Grundlage erst mittelst der bakteriologischen Methoden geschaffen werden.

Der Pestbazillus wurde im Jahre 1894 von *Kitasato* und gleichzeitig und unabhängig von ihm von *Yersin* gelegentlich einer umfangreichen Epidemie in Hongkong entdeckt und ist seitdem bei allen Pestepidemien als der spezifische Erreger gefunden und anerkannt worden.

Der Pestbazillus. Morphologie.

Der Pestbazillus ist ein kleines, plumpes Stäbchen, an beiden Enden abgerundet und an den Seitenflächen leicht gebaucht. Er besitzt keine Geißeln und ist unbeweglich. Auch Sporen bildet er nicht. In Ausstrichpräparaten aus dem menschlichen oder tierischen Organismus zeigt er meist deutliche Polfärbung, d. h. er färbt sich an den beiden Polenden stärker als in der Mitte des Bakterienleibes (s. Taf. 27, *Fig. 1*). Diese färberische Eigentümlichkeit sowie seine Fähigkeit, Septikämien mit Blutungen zu erzeugen, charakterisiert ihn als zu der Gruppe der Erreger der sog. hämorrhagischen Septikämien gehörig. Der Pestbazillus nimmt alle basischen Anilinfarben leicht an, nach der *Gram*schen Methode ist er nicht färbbar. Am besten eignet sich zur Färbung eine analog der *Ziehl*schen Lösung zusammengesetzte Karbolmethylenblaulösung, die im Verhältnis von 1:10 verdünnt ist. Die in dünner Schicht ausgestrichenen Deckglaspräparate werden vor der Färbung am besten in Alkohol fixiert. Man beträufelt die Präparate für etwa $^1/_2$ Minute mit Alcohol absolutus und entfernt den letzteren durch schnelles Verdunstenlassen in der Nähe einer Flamme. Auf diese Weise fixierte Präparate lassen die Polfärbung besonders deutlich erkennen.

Auch die ganz kurze Einwirkung unverdünnter *Ziehl-Neelsen*scher Karbolfuchsinlösung mit darauffolgender reichlicher Wasserspülung gibt gute Bilder. *Gaffky* empfiehlt, Blut- und Organsaftpräparate vor der Färbung $^1/_2$ Minute mit $^1/_2$proz. Essigsäure zu behandeln, dann gut zu spülen und zu trocknen.

Die Färbung der Pestbazillen in Schnitten bietet gewisse Schwierigkeiten. Als besonders empfehlenswert wird folgendes Verfahren angegeben: Die Schnitte kommen für 2 Stunden in ein alkalisches Eosin-Methylenblaugemisch von ähnlicher Zusammensetzung, wie es zur Chromatinfärbung verwendet wird (s. Anhang unter „Chromatinfärbungsverfahren"). Dann werden sie nach kurzem Abspülen in Wasser in einer äußerst stark verdünnten Essigsäurelösung (1 Öse Essigsäure auf 1 Petrischale Wasser) kurze Zeit differenziert, bis der rosa Eosinton er-

reicht ist. Nach abermaliger Wasserspülung und Entwässerung in 70proz. Alkohol erfolgt Aufhellung in Xylol und Einbettung in Zedernöl oder Kanadabalsam. Die Pestbazillen heben sich in derart gefärbten Schnitten als dunkelviolette, zuweilen deutlich polgefärbte Stäbchen sehr gut von dem rosa gefärbten Untergrunde ab.

Der Pestbazillus bietet nun aber nicht immer die oben beschriebene Form des kurzen, plumpen, polgefärbten Stäbchens, er zeichnet sich vielmehr durch eine große Variabilität seiner Formen aus, die für ihn besonders charakteristisch ist, und die ihm im System nahestehende Arten in gleichem Maße nicht aufzuweisen haben. Nicht nur die Größenverhältnisse wechseln von kurzovalen Formen bis zu langen Stäbchen, es finden sich auch die verschiedenartigsten Gebilde, die an die ursprüngliche Form des Bazillus gar nicht mehr erinnern und Farblösungen nur noch schwach annehmen: Keulenformen, bauchig aufgetriebene, fast runde, blasen- oder scheibenförmige, geigenbogenähnliche oder sogar hefezellenähnliche Gebilde wechseln miteinander ab (s. Taf. **27**, *Fig. 2*). Diese Bildungen sind als Involutions- oder Degenerationsformen aufzufassen. Sie finden sich in Kulturen bei ungünstigen Wachstums- und Ernährungsbedingungen, sie finden sich aber auch im tierischen Organismus unter analogen Verhältnissen. In Leichen treten sie schon bald nach dem Tode auf und sind um so ausgeprägter, je älter die Leiche und je höher die Außentemperatur ist. Im lebenden Organismus beobachtet man sie häufig in den primären Bubonen, bevor diese eitrig eingeschmolzen werden. Diese Variabilität der Formen ist, wie gesagt, für den Pestbazillus besonders charakteristisch und kann differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sein.

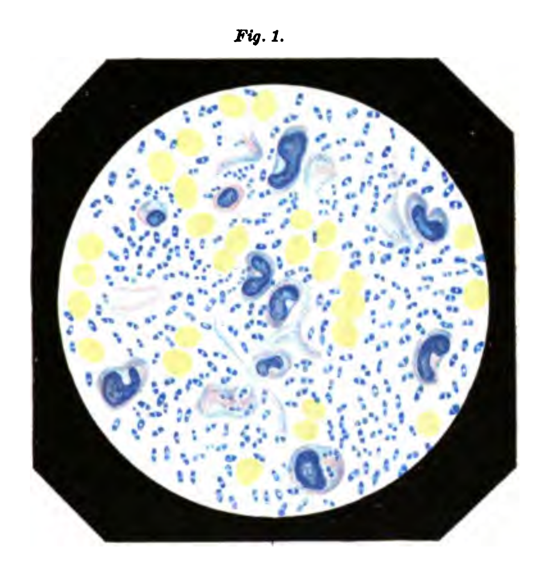
Kulturelles Verhalten.

Wenn wir uns nun mit dem Verhalten des Pesterregers auf künstlichen Nährböden beschäftigen, so ist zunächst zu bemerken, daß das Temperaturoptimum des Wachstums etwa zwischen 25 und 30° C liegt. Die Reaktion der Nährmedien muß neutral oder schwach alkalisch sein; die festen Nährböden müssen ferner einen gewissen Feuchtigkeitsgehalt aufweisen.

Auf der Agarplatte entwickeln sich nach etwa 24 Stunden feinste, durchsichtige, mit bloßem Auge kaum wahrnehmbare Kolonien, die erst nach weiteren 24 Stunden eine für Pestkolonien charakteristische Beschaffenheit annehmen: sie besteht in der Bildung einer ziemlich breiten, durchsichtigen, unregelmäßig ausgebuchteten Randzone um ein dunkleres, meist granuliertes Zentrum (Taf. **27**, *Fig. 3*).

Auf Gelatine bieten ebenfalls nur die Oberflächenkolonien charakteristische Merkmale; das Untersuchungsmaterial wird daher zweckmäßig auf der Oberfläche der fertig gegossenen und erstarrten Gelatineplatten verteilt. Eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Die Kolonien werden hier bei 22° nach 2—3 Tagen sichtbar und haben zunächst eine graue, dann mehr gelbe Färbung. Auch die Gelatinekolonien zeigen die bereits beschriebene Randbildung nach etwa 3—4tägigem Wachstum. Wenn von frischen 1—2tägigen Gelatineplatten, auf denen ein Wachstum makroskopisch noch gar nicht zu sehen ist, Klatschpräparate angefertigt werden, so zeigt sich zuweilen eine sehr charakteristische Erscheinung: die Bazillen sind in langen, gewundenen Fadenschlingen angeordnet, die sich mit einem Drahtknäuel vergleichen lassen (Fig. 44).

Fig. 1.



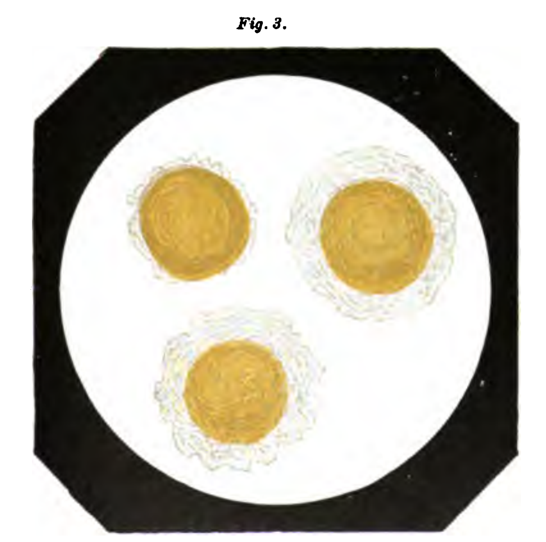
Pestbazillen im Buboausstrichpräparat. Alkoholfixierung. Färbung mit verdünntem Methylenblau.

Fig. 2.



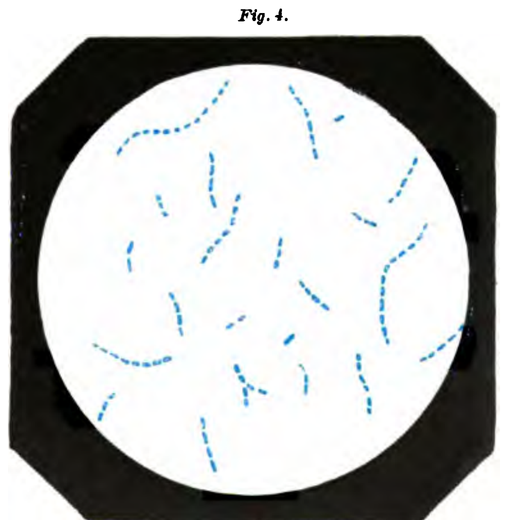
Involutionsformen des Pestbazillus.

Fig. 3.

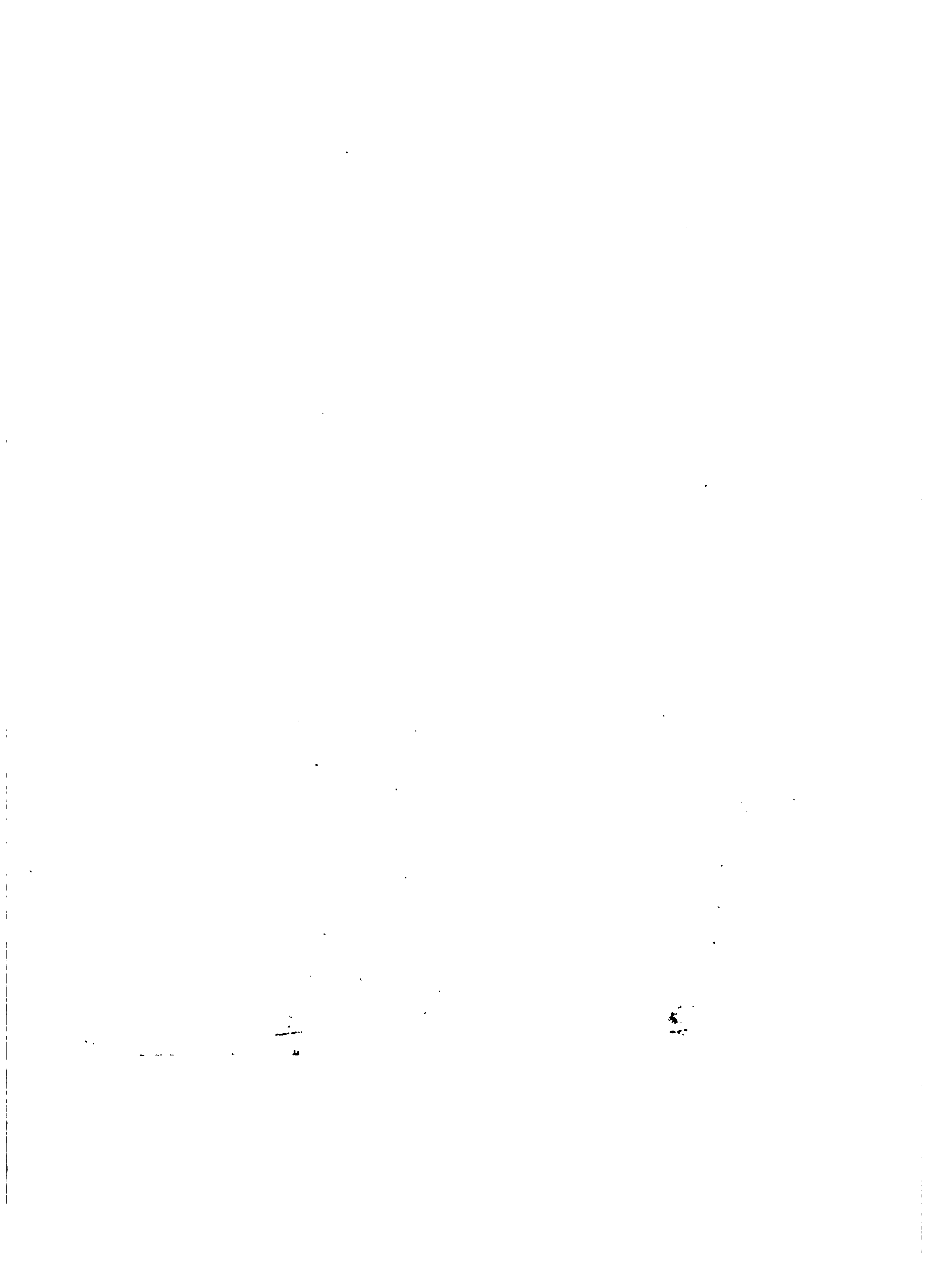


Pestkolonien auf der Oberfläche von Gelatine.

Fig. 4.



Kettenbildung der Pestbazillen in Bouillon.



Im Bouillon wachsen die Pestbazillen langsam als krümeliger Bodensatz. Bei Vermeidung jeglicher Bewegung bildet sich auch auf der Oberfläche ein Vegetationshäutchen, von dem aus Ausläufer in die klar bleibende Kulturflüssigkeit hineinwuchern und sich mit den an dem Rand des Glases vom Bodensatz aus emporkriechenden Fortsätzen verbinden („stalaktitenförmiges" Wachstum). Das Oberflächenwachstum in Bouillon wird begünstigt, wenn die letztere mit indifferenten Fetten überschichtet wird. Die in Bouillon gezüchteten Pestbazillen zeigen, ebenso wie die im Kondenswasser der Agarröhrchen gewachsenen, schöne Kettenbildung (s. Taf. 27, *Fig. 4*).

Fig. 44.



Klatschpräparat von junger Pestkolonie.

Auch Blutserum und die Kartoffel sind geeignete Nährböden für die Züchtung des Pestbazillus, ohne daß sie jedoch besonders charakteristische Wuchsmerkmale darbieten. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht. In Lackmusmolke erfolgt nur sehr spärliches Wachstum, der Nährboden wird dabei infolge geringer Säurebildung leicht gerötet.

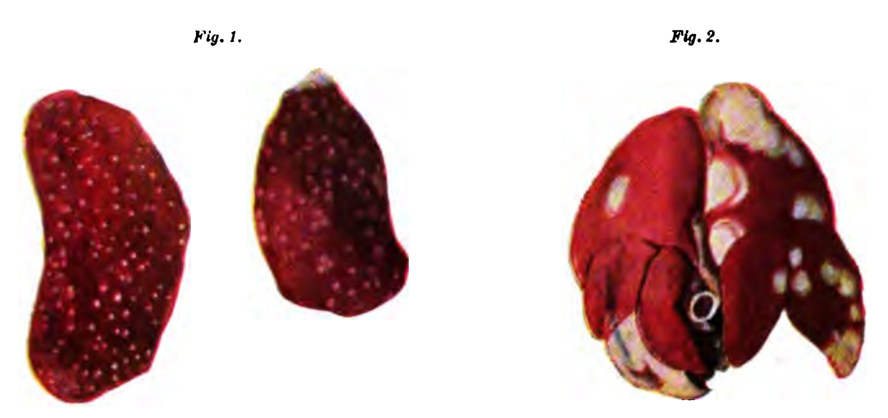
Resistenz. Die Resistenz der Pestbazillen außerhalb des Tierkörpers ist unter Umständen, wenn sie vor Austrocknung geschützt sind, eine ziemlich erhebliche. *Rosenau* fand bei seinen systematischen Untersuchungen, daß sich die Bazillen in Reis 18 Tage, in Milch, Butter und Käse noch länger lebensfähig erhielten, ebenso im Wasser. In feuchter Gartenerde, an Bettzeug und Kleidern, die mit Eiter beschmutzt waren, konnten noch nach Monaten lebende Pestbazillen nachgewiesen werden. Die in-

dische Pestkommission prüfte die Lebensfähigkeit der Pesterreger in den Eingeborenenhütten und stellte fest, daß sie auf dem Zementboden sich in der Regel nur 24 Stunden, auf der mit Kuhdung bedeckten Erde 48 Stunden hielten. Gegen Hitze und Kälte verhalten sie sich in Kulturen derart, daß bei Temperaturen unter 5° und oberhalb 40° C kein Wachstum mehr erfolgt. Erhitzen auf 60° tötet sie innerhalb einer Stunde ab. Vollkommene Austrocknung zerstört sie bei Körpertemperatur im Verlaufe von wenigen Stunden. Auch Desinfektionsmitteln gegenüber ist der Pestbazillus wenig resistent. Bei Einwirkung von 1proz. Karbolsäure sterben die Bakterien in 12 Minuten ab, in 1prom. Sublimatlösung nach wenigen Sekunden, in $^1/_2$proz. Ätzkalk in 20 Minuten. Kalkmilch sterilisiert pestbazillenhaltige Faezes in ungefähr 1—2 Stunden, wenn die Reaktion des Gemisches alkalisch ist. Besonders wirksam sind Mineralsäuren: 1prom. Salzsäure tötet den Pesterreger in einer halben Stunde, $^1/_2$prom. Schwefelsäure in 5 Minuten. Auch in menschlichen Sekreten tritt bei Anwendung von Kochhitze (Sputum) oder von Säuren (Faezes mit roher Schwefelsäure) sehr schnell Zerstörung ein. Bei Gegenwart von saprophytischen Bakterien erliegen die Pestbazillen in der Konkurrenz sehr rasch, besonders deswegen, weil sie außerhalb des tierischen Organismus nur sehr geringe Lebensenergie besitzen.

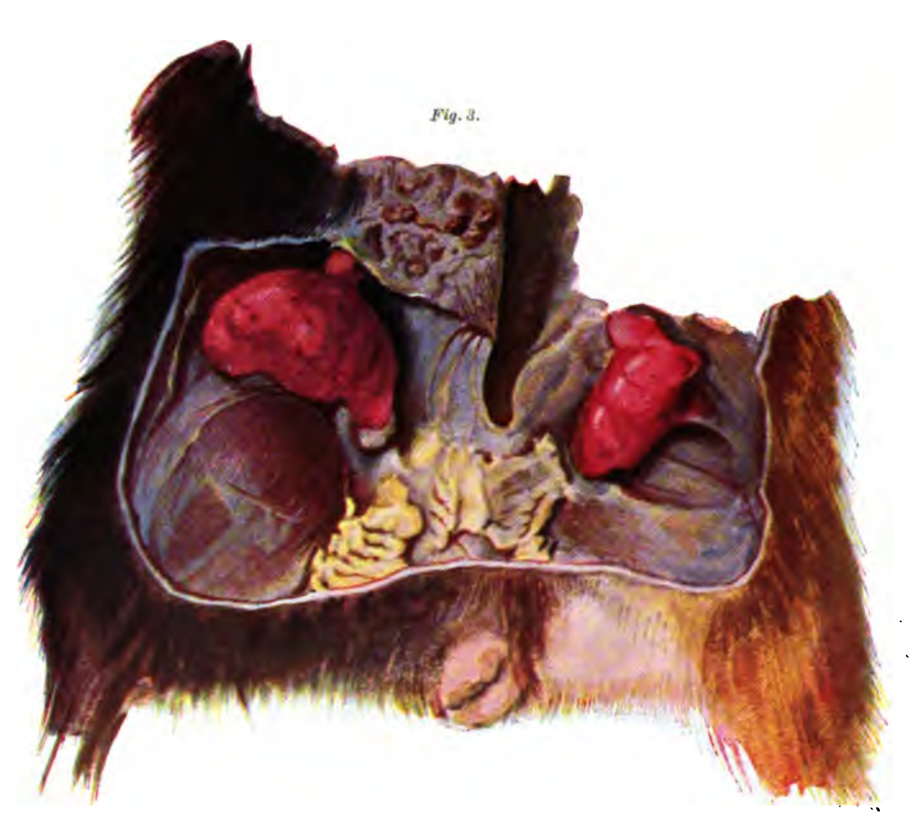
Giftbildung. Die Giftstoffe der Pestbazillen sind ebenso wie diejenigen des Choleravibrio und des Typhusbazillus wesentlich an die Leibessubstanz der Bakterien gebunden (Endotoxine). Ein lösliches Pestgift ist bisher nicht gefunden worden. Wenn in keimfreien Filtraten älterer Pestbouillonkulturen Giftwirkungen nachweisbar sind, so handelt es sich hier nur um eine Auslaugung der Endotoxine, die beim Absterben der Bakterien in alten Kulturflüssigkeiten immer vor sich geht und die Existenz eines löslichen Toxins vortäuschen kann.

Virulenz. Die Virulenz des Pesterregers ist sehr variabel. Auch bei Kulturen, die frisch aus dem an Pest erkrankten oder gestorbenen Menschen gezüchtet sind, findet man im Tierversuch auffallende Virulenzunterschiede. Ferner wird häufig beobachtet, daß einzelne Stämme, ohne daß man Gründe dafür angeben könnte, nach wenigen Übertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verlieren. Es gibt in den Laboratorien Pestkulturen, die für die gebräuchlichen Versuchstiere überhaupt keine Pathogenität mehr besitzen. Andere Stämme dagegen behalten ohne Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln lange Zeit annähernd ihre frühere Virulenz oder können sogar durch Tierpassagen noch virulenter gemacht werden. Am zuverlässigsten läßt sich die Virulenz der Pestkulturen erhalten, wenn sie in zugeschmolzenen Agarröhrchen vor Licht geschützt im Eisschrank aufbewahrt werden. Auf diese Weise lassen sich Pestkulturen jahrelang ohne Umzüchtung lebensfähig erhalten.

Tierpathogenität. Es gibt eine größere Anzahl von Tieren, die teils spontan, teils experimentell für die Pestinfektion empfänglich sind. Wir kennen von spontan erkrankenden Tieren Affen, Katzen, Kaninchen, Ratten, Mäuse, Ziesel, Fledermäuse und eine Murmeltierart (Arctomys bobac), die in Sibirien als Verbreiter der Pest eine Rolle spielt. Experimentell ist die Pest außerdem zu übertragen auf Kaninchen, Meerschweinchen und Ichneumonratten, nach den Untersuchungen *Fukuharas* auch auf Frösche,



Knotenbildung in Milz und Lunge des Meerschweinchens bei chronischer Pest.



Starke Inguinalbubonen bei langsam verlaufender Pestinfektion des Meerschweinchens nach kutaner Infektion.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Karpfen, Goldfische und Tritonen, nicht dagegen auf Schildkröten und Schlangen.

Für diagnostische Untersuchungen kommen in erster Linie Meerschweinchen und Ratten in Betracht. Das Meerschweinchen erliegt der subkutanen Einverleibung selbst der kleinsten Dosen virulenter Pestbazillen in wenigen Tagen. An der Infektionsstelle findet man ein hämorrhagisches Exsudat und in der Umgebung eine sulzig-ödematöse Durchtränkung der Gewebe. Die regionären Lymphdrüsen sind stark geschwollen und in hämorrhagisch infiltriertes Bindegewebe eingebettet (Taf. 28, *Fig. 3*). Sie enthalten massenhaft Pestbazillen. Die Milz ist stark vergrößert und durchsetzt mit sehr zahlreichen kleineren oder größeren weißgrauen miliaren Knötchen, die ebenfalls enorme Mengen der Pestbakterien enthalten. Auch in den Lungen, in der Leber und eventuell auch in anderen Organen trifft man Pestbazillen an, sodaß wir es also hier mit einem ausgesprochenen septikämischen Krankheitsbilde zu tun haben. Ist der Krankheitsverlauf beim Meerschweinchen ein mehr chronischer, wie es bei der Infektion mit weniger virulentem Material bisweilen vorkommt, so finden sich bei der Sektion in allen Organen, namentlich in der Milz und in der Lunge, kleine und große Knoten, die alle Charakteristika der beginnenden chronischen Infektionsgeschwülste aufweisen, wie wir sie z. B. bei Tuberkulose und Rotz sehen. Zuweilen können diese Knötchen große Dimensionen annehmen. Da wir bei den Untersuchungen von Tiermaterial, z. B. von faulen Rattenkadavern, eventuell mit dem Vorkommen von wenig virulenten Pestbakterien rechnen müssen, so ist die Kenntnis dieser chronischen Veränderungen beim Meerschweinchen wichtig (s. Taf. 28, *Fig. 1 u. 2*).

Von großer Bedeutung für die Pestdiagnose ist die kutane Infektion von Meerschweinchen. Sie ist dann von besonderem Wert, wenn das Untersuchungsmaterial mit anderen Bakterien stark verunreinigt ist, wie es also beispielsweise bei der Untersuchung von Faezes oder von faulenden Leichenteilen der Fall ist. Verreibt man pestbazillenhaltiges Material auf der von den Haaren befreiten Bauchhaut eines Meerschweinchens gründlich, so gelingt es mit einer fast absoluten Regelmäßigkeit, eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen. Bei dieser Infektionsweise tritt gewissermaßen eine elektive Anreicherung der Pestbazillen im Tierkörper ein. Die Pesterreger dringen durch die makroskopisch unsichtbaren Verletzungen, die durch die Manipulationen des Rasierens und der Verreibung stets entstehen, in den Körper ein und überflügeln dabei alle anderen Mikroorganismen, die außer ihnen noch in dem Untersuchungsmaterial vorhanden sind. An diesen Eintrittspforten entstehen an der Haut zunächst kleine Bläschen, die häufig, ähnlich wie die Vakzinebläschen, in der Mitte eine dellenartige Vertiefung zeigen. Allmählich tritt dann unter starker Schwellung der regionären Lymphdrüsen (Leistendrüsen) eine Infiltration der ganzen infizierten Hautfläche ein. Der Tod der Tiere erfolgt nach 3—4 Tagen; doch können in den Bläschen und auch in den Bubonen schon nach 1 bis 2 Tagen die Pesterreger durch das Plattenverfahren oder durch das Ausstrichpräparat nachgewiesen werden.

Bei der intraperitonealen Verimpfung genügen selbst die kleinsten Mengen von Pestbazillen, um einen nach 24—48 Stunden tödlichen Verlauf der Infektion zu erzielen. Im Peritoneum bildet sich bei dieser

Applikationsmethode ein fadenziehendes Exsudat, das zahlreiche Pestbazillen enthält.

Nächst dem Meerschweinchen ist die Ratte das empfindlichste Versuchstier für die Pestinfektion; die einzelnen Rattenarten lassen dabei größere Unterschiede in der Empfänglichkeit nicht erkennen. Bei subkutaner und bei intraperitonealer Infektion sterben die Ratten ebenso sicher wie die Meerschweinchen. Als praktisch wichtig ist die Methode des Schwanzwurzelstichs zu erwähnen, die bei Ratten sicher zum Tode führt. Man taucht in das auf Pestbazillen zu untersuchende Material (Aufschwemmung von Kultur oder Organsaft) eine Hohlnadel und sticht diese subkutan mehrmals in die Schwanzwurzelgegend ein. Die kutane Infektion dagegen bietet bei Ratten nicht so sichere Erfolge. Dafür lassen sich aber Ratten wiederum durch andere Methoden weit leichter infizieren als Meerschweinchen.

Was zunächst die Infektion per os anbelangt, so gehen Ratten, die entweder mit Pestkadavern oder aber mit pestinfiziertem Getreide oder Milch gefüttert werden, zu etwa 80—90% an typischer Fütterungspest zugrunde. Die Eintrittspforten der Pesterreger bilden hier meist die Schleimhäute des Mauls und des Rachens. Namentlich bei solchen Tieren, die sich beim Annagen pestinfizierter Kadaver leichte Verletzungen der Mundschleimhäute zugezogen haben, findet man regelmäßig eine starke Schwellung der Drüsen an einer oder an beiden Seiten des Halses (Submaxillardrüsen) und in diesen zahlreiche Pestbazillen. Seltener ist der Magen-Darmkanal der primäre Sitz der Infektion. Man findet dann einige Darmfollikel, die die Eintrittspforten für die Erreger gebildet haben, stark gerötet und bis zu Linsengröße geschwollen. Die Mesenterialdrüsen sind in diesen Fällen infiltriert und enthalten große Mengen Pestbazillen. Im allgemeinen zeigt natürlich auch bei der Fütterungspest die Sektion das ausgesprochene Bild der Pestseptikämie, d. h. das Vorhandensein der spezifischen Erreger in allen Organen, vorzugsweise in der Milz und noch reichlicher meist in der Leber.

Auch von der unverletzten Augenbindehaut und von der Nasenschleimhaut aus kann, wie die Deutsche Pestkommission feststellte, eine tödliche Pestinfektion bei Ratten ausgelöst werden. Es bieten sich bei derart infizierten Tieren entweder die bei der Fütterungspest beschriebenen Veränderungen oder aber es findet sich eine Pestpneumonie. Man muß annehmen, daß das Virus von der Konjunktiva aus durch den Tränen-Nasenkanal in die Nasen- und Rachenhöhle gelangt und von hier aus entweder in die Lungen aspiriert wird oder aber von der Maul-, seltener erst von der Magen- oder Darmschleimhaut aus in den Körper eindringt. Möglicherweise kann natürlich auch die Nasenschleimhaut selbst die Eintrittspforte darstellen.

Eine primäre Pestpneumonie läßt sich bei Ratten sehr leicht erzeugen, wenn man diese eine fein zerstäubte Aufschwemmung von Pestkultur oder von Lungensaft der an Pestpneumonie eingegangenen Tiere inhalieren läßt. Bemerkenswert ist, daß der Pestbazillus durch seine Ansiedlung in der Lunge an Virulenz zunimmt. Man kann Stämme von geringer Virulenz dadurch, daß man sie zur Inhalationsmethode verwendet und dann immer wieder von Tier zu Tier inhalieren läßt, zu großer Virulenz anzüchten und findet dann merkwürdigerweise, daß Pestbazillen aus derartigen, durch Lungenpassagen gewonnenen Kulturen

später auch bei subkutaner Einverleibung sich mit Vorliebe zunächst wieder in der Lunge ansiedeln. Worauf diese eigenartige Erscheinung beruht, darüber sind wir noch nicht näher orientiert.

Auch beim Rattenversuch verläuft die Pestinfektion, ähnlich wie wir es beim Meerschweinchenversuch beschrieben haben, mitunter chronisch. Die Tiere überstehen dann wochen-, ja oft monatelang die Infektion und bieten bei der Sektion verkäste Drüsen oder abgekapselte indurierte Herde in den Lungen oder anderen Organen mit spärlichen, aber noch entwicklungsfähigen Pestbazillen.

Beim Experimentieren an Ratten muß man sich stets bewußt sein, daß es auch pestähnliche Bakterien gibt, die ein von dem der Pest fast gar nicht zu unterscheidendes Bild hervorrufen können. Namentlich bei intraperitonealer Infektion können z. B. auch Hühnercholera- und sogenannte Schweinepestbakterien Ratten in wenigen Tagen töten. Ferner gibt es auch eine ganze Anzahl pestähnlicher Bakterien, denen Ratten spontan erliegen und die daher bei der Untersuchung pestverdächtiger Rattenkadaver Schwierigkeiten bereiten können. Auf die Differentialdiagnose zwischen diesen pestähnlichen Bakterien und dem Erreger der Bubonenpest werden wir noch zurückkommen.

M ä u s e sind zwar auch sehr empfänglich für Pest, graue sowohl wie weiße, aber sie erkranken doch nicht so regelmäßig wie Ratten und sind deshalb zu diagnostischen Tierversuchen oder Virulenzprüfungen nicht zu empfehlen. Der Tod der infizierten Tiere tritt hier häufiger erst nach 6—7 Tagen ein; mitunter überstehen Mäuse auch die subkutane Einverleibung virulenten Pestmaterials, ohne zu erkranken. Negative Impfresultate sind hier also nicht völlig beweisend, namentlich dann, wenn wenig virulentes Infektionsmaterial verwendet wurde.

Ebenso sind K a n i n c h e n als Versuchstiere wenig geeignet. Junge Tiere sind zwar für die kutane Infektion empfänglich, ältere Kaninchen aber widerstehen dieser Infektionsweise häufig.

A f f e n dagegen eignen sich sehr wohl zu Pestversuchen. Sie erkranken absolut sicher bei intraperitonealer Einverleibung selbst der kleinsten Kulturmengen und erliegen auch den anderen beschriebenen Infektionsmethoden (subkutane Impfung, Inhalationsmethode, Infektion per os usw.) regelmäßig.

Pestinfektion des Menschen.

Die E i n t r i t t s p f o r t e n d e r P e s t e r r e g e r b e i m M e n s c h e n bilden die äußere Haut oder aber der Respirationstraktus. Je nachdem dieser oder jener Infektionsweg eingeschlagen wird, haben wir klinisch zwei streng voneinander zu trennende Krankheitsbilder: die Drüsenpest und die Lungenpest. Im ersteren Falle erfolgt die erste Lokalisation des Virus in den der Eintrittspforte zunächst gelegenen Lymphdrüsen (Bubonenbildung), im zweiten Falle entwickelt sich die primäre Pestpneumonie. Als eine dritte Form wird vielfach noch die primäre Hautpest (Pestkarbunkel) angesehen, doch ist die Frage, ob es eine für sich bestehende primäre Lokalisation des Pestbazillus in der Haut gibt, noch strittig.

Allgemeinerscheinungen.

Wenn wir zunächst die Allgemeinerscheinungen kurz betrachten, die das Krankheitsbild der Pest charakterisieren, so ist ein auffallendes Symptom die früh eintretende Herzschwäche. Sie wird durch die Toxine des Pestbazillus bedingt. Der Herzschlag ist stark beschleunigt, der Puls wird frühzeitig fadenförmig und irregulär. Weitere

Symptome der Vergiftung sind starker Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erbrechen und Benommenheit, die bald in völlige Somnolenz mit Delirien übergeht. Das Gesicht ist blaß, der Blick der Augen starr und ängstlich (facies pestica), die Sprache stotternd oder lallend, ähnlich derjenigen Betrunkener. Die Zunge ist meist weißlich belegt. Schon frühzeitig läßt sich bei genauer Untersuchung die Form der Erkrankung erkennen, je nachdem sich Anzeichen der beginnenden Lungenentzündung oder aber Drüsenschwellungen feststellen lassen.

Drüsenpest. Die Drüsenpest ist, wie schon der Name besagt, durch die erste Lokalisation des Virus in den Drüsen charakterisiert. Die Eintrittspforte des Erregers in der Haut ist sehr oft unauffindbar. Es genügen die minimalsten Verletzungen der Epidermis, unbedeutende Kratzwunden, um dem Pestbazillus die Invasion zu ermöglichen, ja es bedarf nur einer intensiveren Verreibung pestinfizierten Materiales auf der völlig gesunden Haut, wie dies durch schmutzige Finger oder Kleider erreicht werden kann. Die Hautstelle, die infiziert wurde, bleibt meist völlig unverändert, Zeichen von Lymphangitis, wie sie sonst der Bildung entzündlicher Drüsengeschwülste vorangehen, fehlen hier völlig. Die Pestbazillen dringen zu den regionären Lymphdrüsen vor und es kommt zur Bildung eines entzündlichen Bubo, der entweder auf einzelne Drüsen beschränkt bleibt oder aber ganze Drüsenpakete umfaßt. Die Bubonen, die in den weitaus meisten Fällen in der Leistenbeuge (Taf. **29**, *Fig. 1*), seltener in der Achselhöhle, am Halse, in den Aurikular- (Taf. **29**, *Fig. 2*) oder Submaxillardrüsen, in der Kniekehle oder in der Ellenbeuge beobachtet werden, fühlen sich infolge der hämorrhagisch-ödematösen Infiltration des die Drüsen umgebenden Bindegewebes teigig an und sind durch ihre intensive Schmerzhaftigkeit besonders ausgezeichnet. Ihre Größe wechselt in den einzelnen Fällen bedeutend; sie bleiben bald trotz schwerer Infektion auffallend klein, bald erreichen sie die Größe eines Gänseeies.

Der Ausgang der Drüsenerkrankung kann ein verschiedener sein. In manchen Fällen findet bei Genesung eine rasche Rückbildung der geschwollenen Drüsenpakete statt, in anderen Fällen aber kommt es zu einer Erweichung des primären Bubo durch nekrotisierende Prozesse und zu einer Gangrän der darüber liegenden Haut mit Durchbruch des Buboneneiters. Auf diese Weise entstehen oft große Eiterhöhlen.

Durch die Verschleppung der Bakterien können natürlich auch die von der ursprünglichen Infektionsstelle entfernt gelegenen Drüsen erkranken. Wir haben es dann mit den sogenannten sekundären Bubonen zu tun, die durch Infektion per continuitatem oder auf dem Blutwege entstehen.

Pathologisch-anatomisch bieten die Bubonen, je nach der Dauer der Krankheit und der Schwere des Prozesses, verschiedene Grade der Entzündung dar: man findet einfach markig-infiltrierte, sulzig durchtränkte oder aber blutig-infiltrierte Formen, schließlich auch beginnende Erweichung und völlige Vereiterung. Letztere ist meist durch Mischinfektion bedingt. Besonders charakteristisch ist der Befund von Blutungen in den Drüsen selbst und im periglandulären Gewebe.

Pestseptikämie. Vom primären Bubo aus kann das Eindringen der Pestbazillen in die Blutbahn erfolgen. Wir haben dann das Bild der Pestseptikämie vor uns, d. h. die Erreger gelangen außer im Blute selbst in allen Or-

Fig. 1.



Leistenbubo bei Pest.

Fig. 2.



Aurikulardrüsenbubo bei Pest.

Fig. 3.



Pestgeschwür nach Zerfall eines Karbunkels.

ganen des Körpers zur Vermehrung. Die Pestseptikämie, d. h. die Überschwemmung des Körpers mit Pestbazillen, geht nur sehr selten in Genesung über. Klinisch ist sie durch schnelle Bildung eines bedeutenden Milztumors und durch auffallende Verschlechterung des Allgemeinbefindens charakterisiert. Pathologisch-anatomisch finden sich außer dem Milztumor zahlreiche Blutungen, die in sämtlichen Schleimhäuten und serösen Häuten ihren Sitz haben können, besonders häufig aber in dem Epi- und Perikard sowie in der Schleimhaut des Verdauungstraktus zur Beobachtung kommen. Man muß annehmen, daß diese Blutungen, die wir ja auch schon bei der Beschreibung der primären Bubonen kennen gelernt haben, durch die Wirkungen der Pesttoxine auf die Gefäßwandungen entstehen.

Ebenso wie von der äußeren Haut, kann die Pestinfektion auch von Schleimhäuten ausgehen. Besonders kommen hier die Schleimhäute der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle in Betracht. Ziemlich häufig scheinen die Tonsillen die Eintrittspforte des Virus zu bilden (Tonsillarpest). *Schottelius* hält auch die Entstehung der Lungenpest von Eintrittspforten aus, die in der Mundhöhle oder am Isthmus faucium gelegen sind, für sehr wohl möglich. Es dürfte sich dann wohl um eine Aspiration der Pestbazillen in die Bronchien von primären Herden der Rachenorgane aus handeln.

Hautpest.

Die seltene Form der eigentlichen Hautpest äußert sich in der Bildung von Pusteln oder von Karbunkeln. Die Pusteln entstehen als kleine, anfangs gerötete Flecken in der Haut und entwickeln sich später zu Bläschen mit trübem, pestbazillenhaltigem Inhalt und hochrotem Rande die durch entzündlich veränderte Lymphgefäße mit den nächsten Drüsen verbunden sind. Der Pestkarbunkel ist dem Milzbrandkarbunkel in seiner Entstehung und seinem Aussehen sehr ähnlich, häufig finden sich auch hier Blutungen in dem infizierten Gewebe. Nach Zerfall derartiger Karbunkel können ausgedehnte Geschwürsflächen entstehen (Taf. **29**, *Fig. 3*). Stets schließt sich an die in Rede stehenden primären Hautlokalisationen Bubonenbildung an. Noch seltener als primär sieht man Pestkarbunkel oder Pestpusteln sekundär durch Metastasenbildung entstehen.

Lungenpest.

Die primäre Lungenpest entsteht in der Regel dadurch, daß pestinfiziertes Material auf dem Wege der Inhalation oder von der Mundhöhle aus in die Luftwege gelangt und in der Lunge die erste Lokalisation des Virus im Körper stattfindet. Meist werden feinste, mit Pestbazillen behaftete Tröpfchen, wie sie von Lungenpestkranken ausgehustet werden, die Infektionsquelle darstellen. Eine Einatmung infizierten Staubes kommt weniger in Betracht, weil der Pesterreger in trockenem Zustande nur sehr kurze Zeit haltbar ist. Die primäre Pestpneumonie (im Gegensatz zu der sekundären Lungenerkrankung, die sich im weiteren Verlaufe jeder Pesterkrankung einstellen kann) beginnt nach anfänglichem Schüttelfrost unter steilem Anstieg der Temperatur und bietet klinisch das Bild der katarrhalischen Lungenentzündung. Sie befällt einen oder auch mehrere Lungenlappen. Der reichliche blutig-seröse Auswurf enthält enorme Mengen von Pestbazillen. In den meisten Fällen erfolgt der Tod unter dem Bilde der Pestseptikämie etwa am dritten Krankheitstage. Genesungen kommen kaum vor.

Pathologisch-anatomisch findet man bei der primären Pestpneumonie entweder isolierte lobuläre oder aber konfluierende lobäre Herde. In Schnittpräparaten sieht man das Lungengewebe von zahlreichen Pestbazillen durchsetzt (Taf. 30). Die Bronchialdrüsen sind meist beträchtlich geschwollen und weisen die gleichen Veränderungen auf, wie sie sich in den primären Bubonen bei der Drüsenpest finden.

Sekundäre Erkrankungen des Respirationstraktus sind bei der Pest sehr häufig und können sich an jeden Fall von Bubonenpest anschließen. Sie entstehen als metastatische Pneumonien auf dem Blutwege und gehen zuweilen in Genesung über. Vielfach kommt es auch nur zu ausgedehnten Bronchitiden ohne Bildung größerer Lungenherde. In diesen Fällen können dann noch wochenlang während der Rekonvaleszenz Pestbazillen im Auswurf ausgeschieden werden.

Magen- oder Darmpest.

Eine primäre Magen- oder Darmpest kommt beim Menschen nicht vor, wenigstens ist es den darauf gerichteten Bemühungen der Forscher bisher niemals gelungen, für die Möglichkeit einer derartigen Infektionsweise sichere Anhaltspunkte (primäre Bubonen der Mesenterialdrüsen) zu finden.

Diagnose der Pest.

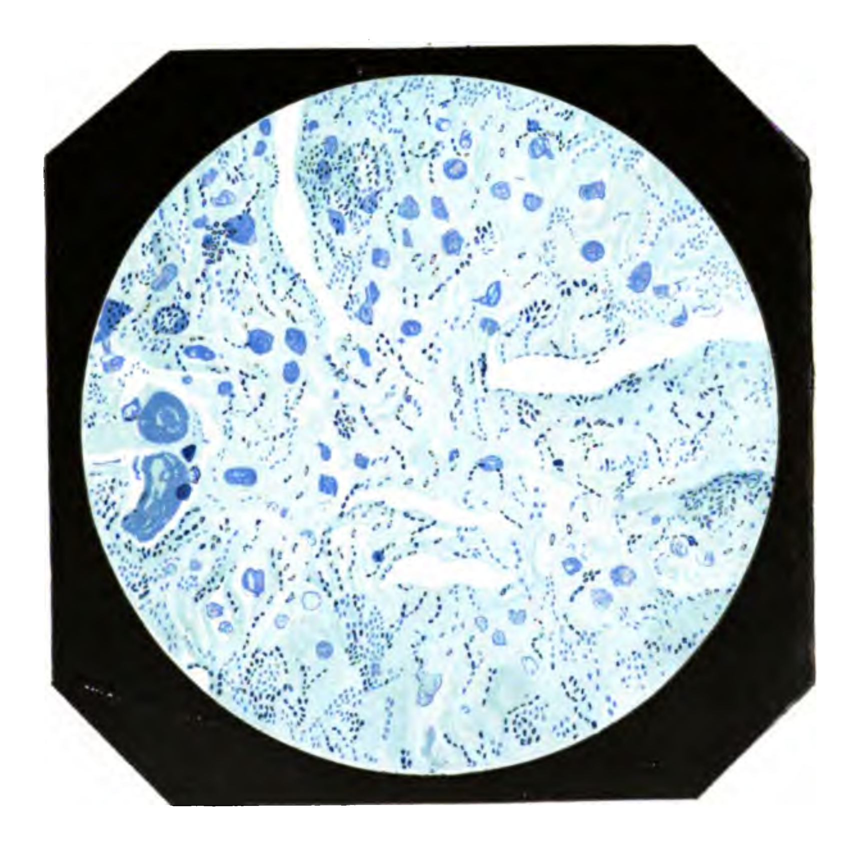
Die sichere und rasche Diagnose der Pest ist, da sie die Grundlage der internationalen und einzelstaatlichen Maßnahmen zur Bekämpfung der Pest bildet, von größter Wichtigkeit. Sie ist nur möglich mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Glücklicherweise ist der einwandfreie Nachweis der spezifischen Erreger in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle leicht. Selbstverständlich werden an die Sicherheit der Diagnose besonders hohe Anforderungen gestellt werden müssen, wenn es sich um die Feststellung erster Fälle in einem Lande oder in einem bisher pestfreien Gebiete handelt. Es hängen ja bekanntlich von dem Urteil, ob ein Ort als pestverseucht anzusehen ist, große handelspolitische Konsequenzen ab. In diesen Fällen müssen daher sämtliche zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

Im allgemeinen wird sich die Untersuchung auf Pest folgendermaßen gestalten:

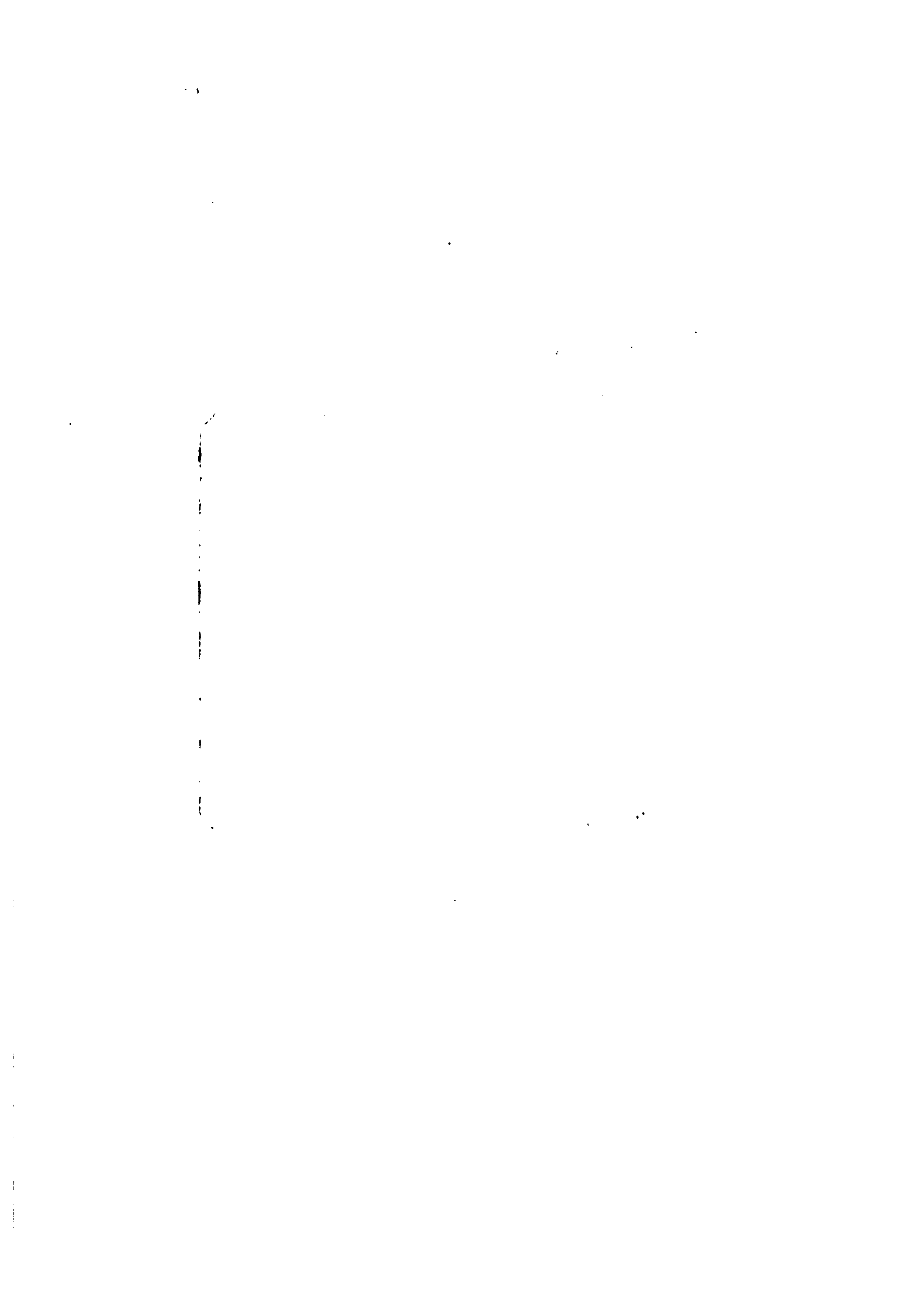
Beim Lebenden.

1. Pestdiagnose beim Lebenden. Bei allen auf Pest verdächtigen Krankheitsfällen des Menschen, in denen neben Fieber und starker allgemeiner Ergriffenheit eine schmerzhafte Drüsenschwellung besteht, wird zunächst der Gewebssaft der befallenen Drüse als Untersuchungsmaterial in Frage kommen. Er wird entweder durch Punktion mittelst steriler *Pravaz*scher Spritze oder aber durch breite Inzision der Geschwulst gewonnen, ein Eingriff, der erfahrungsgemäß auch therapeutisch zu empfehlen ist. Wenn es sich um Pest handelt, wird schon das Deckglasausstrichpräparat bei Alkoholfixierung und Färbung mit Karbolmethylenblaulösung große Mengen typischer polgefärbter Stäbchen erkennen lassen und damit die Diagnose sichern. Sind die Drüsen vereitert, dann sind meist nur wenige, unter Umständen sogar gar keine typischen Bazillen nachweisbar.

Der Drüsensaft wird dann weiter kulturell verarbeitet. Geringe Mengen des Materials werden auf der Oberfläche schwach alkalischen, nicht allzu trockenen Agars gleichmäßig ausgebreitet und die Kulturen bei 30° C bebrütet. Ebenso werden Oberflächenausstriche auf fertig gegossenen Gelatineplatten angelegt und bei 22° zum Wachstum angesetzt.



Pestbazillen in einem Lungenschnitt bei primärer Pestpneumonie.



Weiterhin werden mit dem verdächtigen Material mehrere Tiere infiziert, und zwar Ratten und Meerschweinchen. Wie weit man die Tierversuche ausdehnt, hängt von der Art des Materials ab. Am zweckmäßigsten wird für Meerschweinchen die oben beschriebene kutane Infektion, für Ratten die Impfung mittelst des Schwanzwurzelstiches angewendet. In wichtigen Fällen wird man tunlichst eine größere Anzahl Tiere impfen, weil das Untersuchungsmaterial vielleicht nur wenige Pestbakterien enthält und außerdem nicht alle Tiere gleich empfänglich sind.

Auf die Identifizierung der bei den Kulturversuchen gewonnenen Kolonien, die den Schlußstein jeder bakteriologischen Pestdiagnose bilden muß, werden wir noch zurückkommen.

Nächst dem Bubonensaft kommt als Untersuchungsmaterial bei der gewöhnlichen Form der Drüsenpest in erster Linie das Blut in Betracht. Nach den Untersuchungen der englischen Pestkommission findet sich der Erreger bei schweren Fällen fast regelmäßig im Blut, und zwar bei den tödlich endenden Fällen in den letzten Lebenstagen in besonders großen Mengen. Aber auch in den Frühstadien der Krankheit gelingt der Nachweis der Pestbazillen aus dem Blut sehr häufig. Die Blutuntersuchung ist besonders dann von Wichtigkeit, wenn trotz bestehenden Pestverdachtes ein Bubo nicht auffindbar oder wenn ein solcher schwer zugänglich oder zur Punktion zu klein ist. Die einfache mikroskopische Untersuchung des Blutes wird nur in seltenen Fällen eine Pestdiagnose ermöglichen, das Blut muß vielmehr nach steriler Entnahme aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen kulturell verarbeitet werden. Die Entnahme von Blutproben zur kulturellen Untersuchung ist mehrmals, wenn möglich auch an verschiedenen Tagen zu wiederholen. Sicherer kommt man zum Ziele, wenn durch Venenpunktion oder mittelst eines blutigen Schröpfkopfes größere Mengen Blut entnommen werden. In diesem Falle können selbst geringe Mengen von Pestbakterien dadurch zur Anreicherung gebracht werden, daß mehrere Kubikzentimeter des Blutes mit größeren Mengen schwach alkalischer Nährbouillon vermischt werden; es werden auf diese Weise auch die bakteriziden Wirkungen völlig ausgeschaltet, die jedes unverdünnte Blut auf die Bakterien ausübt und die dem Wachstum der Pestbazillen auf den einfach mit dem verdächtigen Blut beschickten Agarplatten immerhin hinderlich sind. Außer der kulturellen Verarbeitung des Blutes sind größere Mengen von ihm direkt Ratten intraperitoneal zu injizieren.

Bei Fällen von Hautpest wird der Inhalt der Pestpusteln oder der Gewebssaft der Karbunkel als Untersuchungsmaterial dienen, bei Fällen von primärer Pestpneumonie das Sputum. Die Verarbeitung aller dieser pestverdächtigen Objekte geschieht in der oben kurz skizzierten Weise durch die mikroskopische Untersuchung sowie durch Kultur- und Tierversuche.

Inwieweit die Untersuchung des Blutserums Pestkranker auf spezifische Agglutinine die Pestdiagnose sichern kann, werden wir später sehen.

Bei der Leiche.

2. Bei der Leiche kommt außer Bubonensaft und Blut namentlich der Gewebssaft der Milz und der Lungen für die Untersuchung in Betracht. In unklaren Fällen ist eine vollständige Sektion vorzunehmen

und dabei besonders auf das Verhalten der Rachenorgane sowie aller, auch der versteckt liegenden Drüsengruppen zu achten. Auch ist dem etwaigen Vorhandensein von Blutungen (namentlich im Peri- und Epikard sowie in den Schleimhäuten des Verdauungstraktus) besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Auch hier sind neben mikroskopischer Untersuchung Kultur- und Tierversuche mit Blut oder mit dem Gewebssaft der verdächtigen Organe anzustellen.

Untersuchung pestverdächtiger Tierkadaver.

3. Die Untersuchung pestverdächtiger Tierkadaver erfolgt im allgemeinen nach den gleichen Prinzipien, die für die Untersuchung von menschlichen Pestleichen gelten. Wenn frische Kadaver von Pest-Ratten, -Mäusen oder -Katzen — um diese Tierarten wird es sich in der Praxis meist handeln — zur Untersuchung kommen, so wird schon die mikroskopische Untersuchung des Gewebssaftes der Milz, der Leber oder geschwollener Drüsen deutliche polgefärbte Stäbchen erkennen lassen und die Kultur- und Tierversuche werden bald die Diagnose entscheiden. Man muß sich bei diesen Untersuchungen gegenwärtig halten, daß es sich meist um Fütterungspest handelt und muß deshalb besonders auf die Submaxillar- und Aurikulardrüsen achten.

Sind die Kadaver schon stark verfault, dann kann die Diagnose sehr schwierig werden und möglicherweise trotz des Vorhandenseins von Pest negativ ausfallen. In diesen Fällen wird am ehesten noch die subkutane Impfung oder die Verreibung von Organsäften auf der rasierten Bauchhaut des Meerschweinchens zum Ziele führen, die, wie schon früher erwähnt, einer spezifischen Anreicherungsmethode für Pestbazillen gleichkommt. Was die Kulturverfahren betrifft, so sieht man bei bakteriell stark verunreinigtem Material häufig die besten Resultate bei der Züchtung auf Gelatineplatten, die man bei Eisschranktemperatur hält. Die Pestbakterien entwickeln sich unter diesen Umständen noch, während die Fäulnisbakterien in ihrem Wachstum zurückgehalten werden.

Identifizierung verdächtiger Kulturen.

Besondere Sorgfalt ist bei verdächtigen Kolonien, die aus Tierkadavern gezüchtet werden, der Identifizierung der Kulturen zuzuwenden, denn es gibt zahlreiche für Ratten und Mäuse pathogene Bakterien, die morphologisch und auch kulturell dem Pesterreger äußerst ähnlich sind. Derartige Mikroorganismen sind verschiedentlich auch als Erreger von Epizootien unter Ratten und Meerschweinchen ermittelt worden. Sie gehören zum Teil in die Gruppe der Erreger der hämorrhagischen Septikämie, zum Teil zur Gruppe des Bacterium coli bzw. des Paratyphusbazillus oder schließlich auch zur Gruppe des *Friedländer*schen Kapselbazillus. Große Pathogenität zeigen von ihnen z. B. Bazillen, die *Danysz* und *Issatschenko* gefunden haben und die auch zur Rattenvertilgung mit großem Erfolg verwendet worden sind. Auch der Bacillus pseudotuberculosis rodentium kann bei der Untersuchung von Rattenkadavern Schwierigkeiten bereiten, da er im mikroskopischen Präparat und in der Kultur vom Pestbazillus kaum zu unterscheiden ist. Hier ermöglicht der Tierversuch die Differenzierung, da nach *Zlatogaroff* die Bazillen der Pseudotuberkulose nur für Kaninchen und Meerschweinchen pathogen sind.

Wenn eine Kultur, die aus pestverdächtigem Material gewonnen wurde, mit Sicherheit als Pestkultur angesprochen werden soll, dann muß sie zunächst folgende Anforderungen erfüllen: die Bazillen müssen

unbeweglich sein, im mit Methylenblau gefärbten Ausstrichpräparat deutliche Polfärbung erkennen lassen und nach der *Gram*schen Methode entfärbt werden. Sie müssen in Bouillon (oder im Agarkondenswasser) Kettenbildung und auf Gelatine sowie auf Agar ausgesprochene Randbildung um die Einzelkolonien aufweisen. Ferner muß die Kultur Ratten und Meerschweinchen unter dem typischen Bilde in wenigen Tagen töten. Man muß allerdings bedenken, daß es auch avirulente Pestbazillen gibt. Derartige avirulente Stämme werden mitunter aus Rattenkadavern isoliert, wenn die Epizootie schon im Erlöschen begriffen ist und nur die eine oder die andere Pestratte übrig blieb. Es kann also vorkommen, daß in Fällen, wo die sonstigen Untersuchungsmethoden ein positives Ergebnis hatten, auch bei negativem Tierversuch die Pestdiagnose abgegeben werden muß.

Als sicherstes Identifizierungsmittel dient auch für die Pestbazillen ein hochwertig agglutinierendes Pestserum, das am zweckmäßigsten an Pferden hergestellt wird. Die Methodik der Agglutinationsversuche ist die gleiche, wie sie im Kapitel „Serumdiagnostische Untersuchungsmethodik" ausführlich besprochen wurde. Die orientierende Agglutinationsprobe dient zur Auswahl der verdächtigen Kolonien, entscheidend aber ist die quantitative Agglutinationsprüfung der aus der einzelnen Kolonie gewonnenen 48stündigen Reinkultur, die annähernd bis zur Titergrenze des Serums positive, makroskopisch sichtbare Häufchenbildung erkennen lassen muß, bei negativem Ausfall der unerläßlichen Kontrollproben.

Serumdiagnostik beim Kranken.

Im Anschluß hieran sei noch kurz die Serumdiagnostik der Pest am Lebenden besprochen. Ebenso wie beispielsweise beim Typhus lassen sich auch bei der Pest die gegen Ende der Krankheit im Blutserum der Erkrankten auftretenden spezifischen Agglutinine zu einer retrospektiven Diagnose heranziehen. Beweisend ist schon ein positiver Ausfall der Reaktion bei 5- oder 10facher Verdünnung des Serums, denn das Blutserum normaler Menschen wirkt nicht einmal in unverdünntem Zustande auf den Pestbazillus agglutinierend. Ein negativer Ausfall der Agglutinationsprobe ist niemals gegen die Diagnose Pest verwertbar, ein positiver Befund kann aber immerhin wertvoll sein, namentlich wenn es sich um die nachträgliche Erkennung bereits abgelaufener Fälle handelt. Für die Erkennung der Krankheit leistet die Serumdiagnostik praktisch nicht viel, denn die agglutinierende Fähigkeit des Blutes Pestkranker ist keine konstante Erscheinung und zudem tritt sie meistens erst dann auf, wenn die Diagnose bereits anderweitig sichergestellt ist. Das Gleiche gilt übrigens für die Prüfung des Komplementbindungsvermögens des Blutserums und der konjunktivalen und kutanen Reaktion des Menschen auf Pestbazillenextrakte.

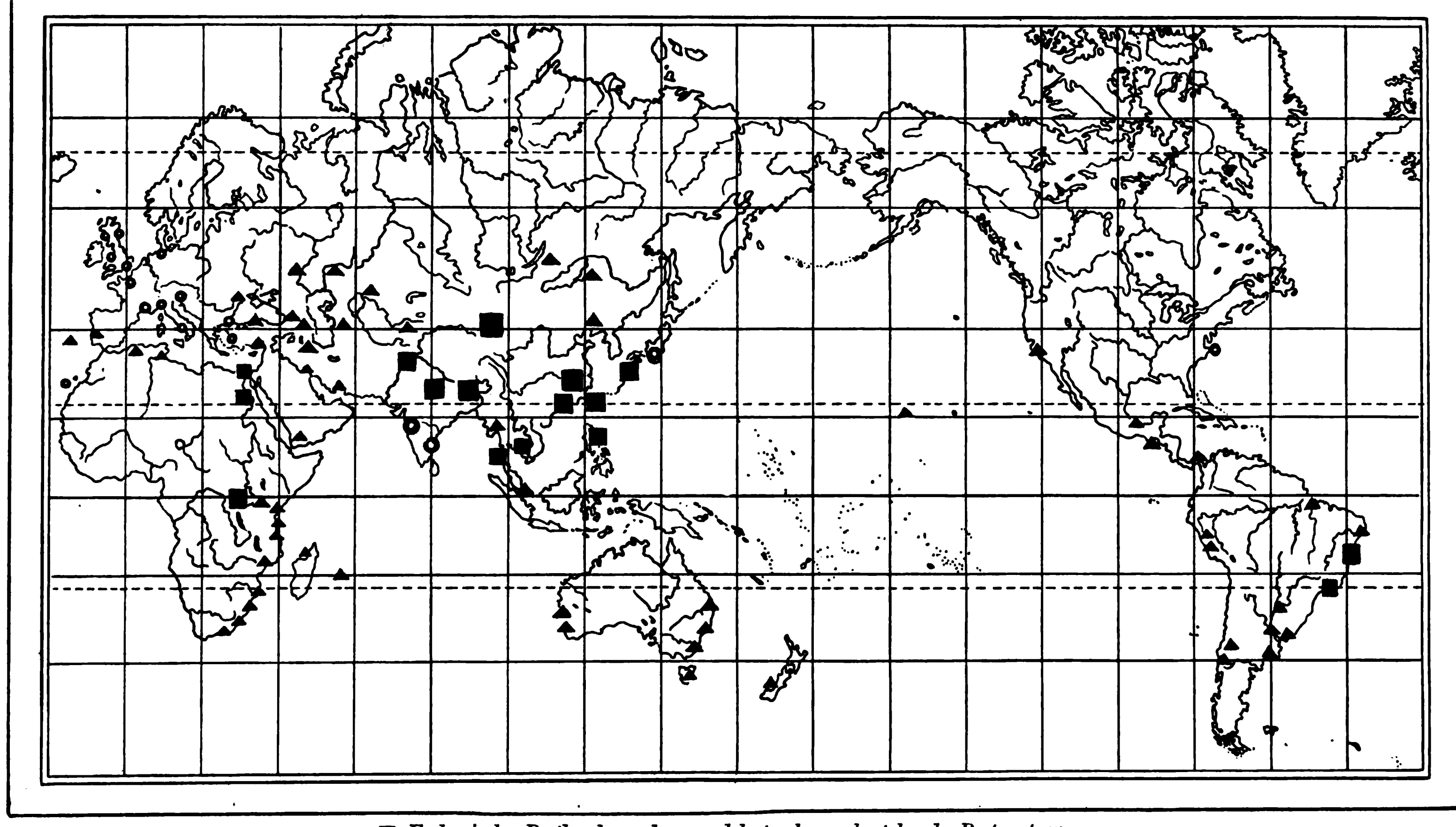
Epidemiologie.

Wenn wir die für die Epidemiologie der Pest gewonnenen Erfahrungen überblicken, so hat uns über viele Punkte, die früher dunkel erschienen, die Tatsache aufgeklärt, daß die Pest vorzugsweise eine Erkrankung der Ratten ist und daß diese Tiere auch für die Verbreitung der Krankheit unter den Menschen eine wichtige, ja ausschlaggebende Rolle spielen.

Endemische Pestherde.

Es gibt augenblicklich 5 endemische Pestherde, von denen aus sich die Krankheit zeitweise epidemisch während der letzten Jahrzehnte ausgebreitet hat (s. umstehende Karte). Der erste dieser Herde liegt in

DIE AUSBREITUNG DER PEST 1902—1907.



■ *Endemische Pestherde und ausgedehnte, lange bestehende Pestzentren.*
▲ *Auftreten einzelner voneinander getrennter Epidemien.*
● *Durch den Seeverkehr eingeschleppte Fälle.*

den weltabgelegenen östlichen Teilen des Himalaya, die mit dem Flußgebiet des Yünnan in Verbindung stehen. Von diesem Zentrum ist anscheinend die große Epidemie von Hongkong (1894) ausgegangen. Ein zweiter Herd, der vielleicht mit dem erstgenannten in Verbindung steht, wird im westlichen Teil des Himalaya angenommen; er ist wahrscheinlich der Ausgangspunkt des großen Seuchenausbruches gewesen, der in Bombay (1896) erfolgte und jetzt noch nicht zum Erlöschen gekommen ist. Auf diesen letzteren Herd sind wahrscheinlich auch die Erkrankungen, die in Samarkand, am Schwarzen Meer und in Persien vorgekommen sind, zurückzuführen. Einen dritten, in neuerer Zeit entstandenen Pestherd haben wir in Ägypten. Das vierte endemische Gebiet schließlich wurde 1898 im Innern von Afrika durch *R. Koch* aufgefunden. Es liegt am Quellgebiet des weißen Nil in Uganda und ist wie das Pestgebiet des Himalaya wahrscheinlich sehr alt. Wie die Pestausbrüche in Lindi und Zanzibar gezeigt haben, ist dieser Herd für die Verschleppung der Seuche nach unserer ostafrikanischen Kolonie von Bedeutung. Neuerdings hat man einen weiteren endemischen Pestherd in Südamerika festgestellt.

Bedeutung des überseeischen Verkehrs.

Überall, wo die Pest sich von diesen endemischen Gebieten aus verbreitet hat, ist sie den großen Verkehrsstraßen gefolgt. Wenn sie in fremde Länder verschleppt wurde, so waren es immer die Hafenstädte, in denen sie zuerst auftrat. Diese Erfahrung läßt uns die große Bedeutung des überseeischen Verkehrs für die Ausbreitung der Krankheit erkennen, sie gibt uns aber andrerseits, wie wir später sehen werden, eine sichere Handhabe, wie wir wirksame Vorbeugungsmaßregeln gegen ihre Einschleppung treffen können. Im Gegensatz zur Cholera, deren Epidemien so oft explosionsartig einsetzen, ist die Ausbreitung der Pest, wenn keine Bekämpfung stattfindet, dadurch charakterisiert, daß fast immer ein langsames Anschwellen der Epidemie von einzelnen Zentren aus erfolgt, dann findet sich eine Zeit der intensivsten Ausbreitung und schließlich ein ganz allmähliches Zurückgehen der Seuche. Wo die Pest aber einmal festen Fuß gefaßt hat, da ist sie, wenn die allgemeinen hygienischen Verhältnisse einen günstigen Boden für sie abgeben, sehr schwer auszurotten. Ein klassisches Beispiel hierfür bietet Bombay, wo trotz der größten Anstrengungen der Regierung ein Erlöschen der Seuche seit 15 Jahren nicht erzwungen werden kann.

Das Wasser spielt keine Rolle bei der Übertragung der Pest; ebenso kommen den klimatischen Faktoren keine nennenswerten Einflüsse zu, wenngleich ein feuchtes und nicht allzu heißes Klima die Ausbreitung eher begünstigt, als große Trockenheit und hohe Lufttemperaturen.

Der Pestkranke als Infektionsquelle.

Als Ansteckungsquellen kommen der pestkranke Mensch und die pestinfizierte Ratte in Frage. Was zunächst die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch anbelangt, so sind die unkomplizierten Fälle von Drüsenpest verhältnismäßig wenig gefährlich, da hier die Infektionserreger nicht in die Außenwelt gelangen. *Schottelius* gibt in der Schilderung seiner Reisebeobachtungen in Indien ein anschauliches Bild und Beispiele dafür, wie gering die Infektiosität solcher Pestdrüsenerkrankungen ist, namentlich dann, wenn die Bubonen überhaupt nicht oder aber erst sehr spät durchbrechen. Auch nach dem Durchbruch der Bubonen ist, wie die Erfahrungen der Pesthospitäler lehren, die Gefahr der Infektion durch den Eiter nur gering, weil in diesem späten Stadium der Buboneneiter keine oder nur wenig virulente Pestbazillen

enthält. Infektiös sind dagegen die schweren septikämischen Fälle, bei denen Pestbazillen mit allen Se- und Exkreten des Körpers (Sputum, Faezes, Harn, terminales Lungenödem) entleert werden. Als besonders gefährlich in dieser Hinsicht müssen aber die Fälle von Pestpneumonie gelten, bei denen die Kranken durch tröpfchenförmige Verspritzung ihres reichlichen dünnflüssigen Auswurfs beim Husten geradezu enorme Mengen Bazillen in ihrer Umgebung ausstreuen.

Eine indirekte Übertragung des vom kranken Menschen stammenden Krankheitsstoffes kann durch infizierte Wäsche und durch Gebrauchsgegenstände erfolgen. Diese Form der Infektion ist in den überfüllten und schmutzigen dunklen Wohnungen, die wir in den endemisch durchseuchten Ländern überall treffen, sehr häufig. Die epidemiologischen Erfahrungen dortselbst lassen sehr deutlich den Einfluß der infizierten Wohnungen erkennen und geben auch sehr einfache Erklärungen für das so häufig beobachtete Auftreten neuer Fälle in Häusern, wo vor längerer Zeit Pestkranke gelegen hatten. Das Virus hält sich im Schmutz dieser Wohnungen, wo es vor Austrocknung und Licht ziemlich geschützt ist, mehrere Wochen lang.

Bedeutung der Ratten für die Ausbreitung der Pest.

Außer dem kranken Menschen spielen, wie bereits erwähnt, bei der Ausbreitung der Pest die Ratten eine sehr wichtige Rolle. Besonders kommen 3 Arten von Ratten in Betracht: 1. Mus decumanus, die graue Wanderratte, die sich mit Vorliebe in Kanälen und unterirdischen Gängen aller Städte aufhält, 2. Mus rattus, die bei uns am meisten verbreitete Hausratte, die sehr häufig in enge Beziehungen zur menschlichen Bevölkerung tritt und auch als Schiffsratte fast überall angetroffen wird und 3. Mus alexandrinus, die durch den Schiffsverkehr von Ägypten aus verschleppt wurde, jetzt aber in den meisten Hafenstädten auch bei uns weit verbreitet ist. Mäuse kommen als Verbreiter der Pest weniger in Frage. In den Heimatsländern der Pest geht vielfach dem Ausbruch der Krankheit unter den Menschen ein Massensterben der Ratten voraus und diese Erscheinung wird auch von den Eingeborenen in Pestländern als ein Warnungszeichen betrachtet: wo viele tote Ratten gefunden werden, verlassen z. B. die Einwohner der pestverseuchten Distrikte von Zentralafrika und in den Gebirgstälern des Himalaya ihre Hütten und siedeln sich an anderen Stellen neu an. Unter den Ratten verbreitet sich die Seuche sehr schnell. Die Gewohnheit dieser Tiere, die frisch verendeten oder kranken Artgenossen anzufressen, ist wohl nicht der alleinige Grund für die Ausbreitung des Infektionsstoffes unter den Ratten, wenngleich dieser Art der Übertragung eine auch durch die Ergebnisse des Tierversuches gestützte, große Bedeutung zukommt. Der Kot und der Urin der kranken Tiere, die in den letzten Krankheitsstadien ungeheure Mengen von Pestbazillen enthalten, bildet wahrscheinlich ebenfalls mitunter eine Infektionsquelle, denn wir sahen, daß die Pesterreger ziemlich resistent sind, solange sie vor Austrocknung bewahrt sind; und das dürfte in den feuchten und dunklen Schlupfwinkeln der Ratten meist der Fall sein.

Übertragung von Ratte zu Ratte.

Nach den eingehenden und an den verschiedensten Orten ausgeführten Untersuchungen der indischen Pestkommission spielen die bedeutungsvollste Rolle als Überträger der Pest von Ratte zu Ratte die Rattenflöhe. Daß die Flöhe aus dem Blute der an Pestseptikämie erkrankten Ratten die Erreger aufnehmen können, unterliegt keinem Zweifel. Es wurde festgestellt, daß ein Floh, der von einer Pestratte

mit ausgebildeter Septikämie Blut saugt, bis zu 5000 Keime in seinen Magen aufnehmen kann und daß auch eine Vermehrung des Pestbazillus im Magen des Rattenflohes stattfindet. Im Rectum und den Faezes von Flöhen, die von Pestratten stammten, wurden wiederholt Pestbazillen gefunden, auch erwies sich der Flohkot bei kutaner und subkutaner Einverleibung bei Meerschweinchen als infektiös. Bis zu 15 Tagen können sich die Pestbazillen im Körper des Flohes virulent erhalten, wenn dieser einmal an einer Pestratte Blut gesogen hatte. Da weiterhin auch erwiesen ist, daß die Flöhe von den Kadavern baldmöglichst auf andere Ratten übergehen, so leuchtet es ohneweiters ein, daß den Rattenflöhen eine früher nicht genügend gewürdigte Bedeutung zukommt. Als Rattenflöhe sind am weitesten verbreitet: Pulex serraticeps, Pulex cheopis, Ctenophyllus musculi und Ceratophyllus fasciatus. Die englische Kommission, die in Bombay und in Punjab die epizootische Verbreitung der Pest unter den Ratten studierte, setzte in Häusern, in denen Pestfälle vorgekommen oder Pestratten gefunden waren, über Nacht Meerschweinchen aus, auf welche die Rattenflöhe sehr gern übergehen. Unter 42 Versuchen wurden in 12 Häusern (= 29%) die Meerschweinchen, die am anderen Morgen große Mengen von Flöhen beherbergten, mit Pest infiziert. *Verjbitzki* konnte übrigens auch durch Wanzen (Cimex lectularius) experimentell die Pest von Ratten auf Meerschweinchen übertragen, spricht aber diesen Untersuchungsergebnissen für die Praxis keine größere Bedeutung zu. *Skinner* fand in Indien an einer an Pest erkrankten schwarzen Ratte neben Flöhen auch eine größere Anzahl von Zecken, die Pestbazillen enthielten. Ob auch durch solche Parasiten vielleicht die Infektion von Tier zu Tier übertragen werden kann, steht noch nicht fest.

Die in Fig. 45 wiedergegebene Tabelle demonstriert sehr deutlich, wie die Zahl der menschlichen Pestfälle mit der Zahl der als pestverendet aufgefundenen Ratten in einem indischen Bezirke stieg und fiel. Die pestkranken Ratten zeigen ein sehr auffallendes Benehmen. Sie verlassen ihre Schlupfwinkel, bewegen sich wie trunken und ohne Furcht vor den Menschen auf den Straßen und in den Häusern und verenden dann meist schnell und plötzlich. Sehr häufig bieten die tot aufgefundenen Ratten das ausgesprochene Bild der Freßpest mit den charakteristischen Halsbubonen.

Besondere Bedeutung kommt den Schiffsratten zu. Daß durch diese am häufigsten die Pest in andere Länder verschleppt wird, lehrt uns die Verfolgung der Pestausbrüche der letzten Jahrzehnte überzeugend. Überall, wohin die Pest verschleppt wurde — und dies trifft für fast alle größeren Häfen der Welt zu — zeigte sie sich zuerst als Rattenkrankheit. Überall traten die ersten menschlichen Erkrankungsfälle im Hafen selbst unter den bei dem Löschen der Ladung beschäftigten Arbeitern oder den nächsten Anwohnern des Hafens auf. Die frühzeitige Erkennung der Rattenpest auf Schiffen ist daher, wie wir später sehen werden, die wichtigste Forderung für die Fernhaltung der Seuche von unseren Häfen.

Übertragung von der Ratte auf den Menschen.

Für die Übertragung der Pest von den Ratten auf den Menschen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die Infektion kann durch direkte Berührung der toten Ratten erfolgen. Die Exkrete der kranken Ratten (Faezes und Urin) sind als Infektionsquellen für den Menschen wohl nur von geringer Bedeutung. Mit ihnen werden zwar unter Umständen große Mengen von Pestbazillen in Wohnungen, auf Schiffen usw.

verbreitet, aber deren Resistenz ist hier, wo Licht und Austrocknung schädigend auf sie einwirken, nur verhältnismäßig gering. Von größerer Bedeutung sind nach den Feststellungen der indischen Pestkommission auch hier die Rattenflöhe, von denen feststeht, daß sie zum Teil auch auf die Menschen übergehen. *Liston* untersuchte z. B. in einem pestverseuchten indischen Dorfe, wo nach größerem Rattensterben die Bewohner eines Gebäudekomplexes plötzlich von Flöhen in auffallender Weise belästigt wurden, eine größere Anzahl von Flöhen. Während

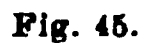


Fig. 45.

Beziehungen der Rattensterblichkeit (ausgezogene Linie) zur Pestmortalität des Menschen (punktierte Linie).

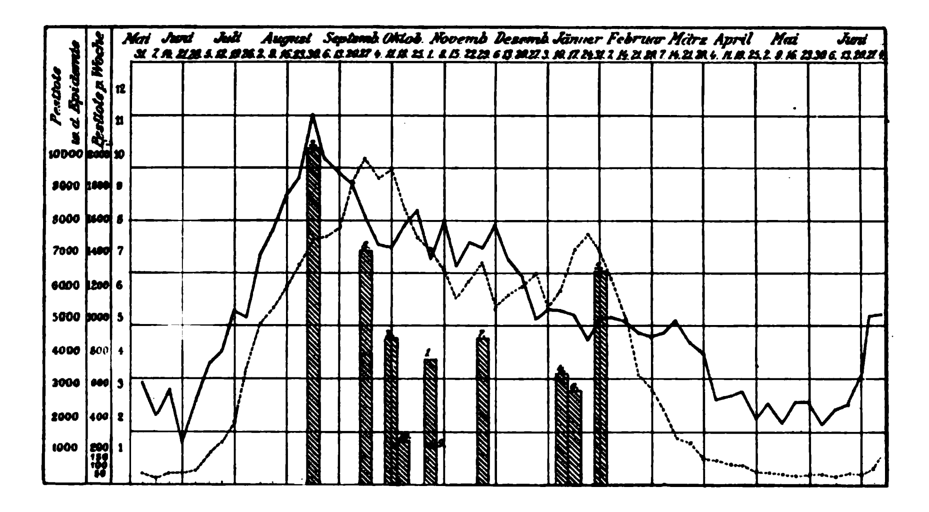
er unter 246 Flöhen, die früher einmal bei Leuten unter normalen Verhältnissen gefangen waren, nur einen Rattenfloh (Pulex cheopis) feststellen konnte, waren unter den jetzt von den Menschen abgesammelten 30 Flöhen nicht weniger als 14 Rattenflöhe. Auch Fig. 46 gibt ein lehrreiches Beispiel für die Bedeutung der Rattenflöhe.

Verjbitzki stellte fest, daß auch der gewöhnliche Floh des Menschen (Pulex irritans) sowie der Hundefloh (Pulex canis) und der

Katzenfloh (Pulex felis), die ebenfalls den Menschen angreifen, nichtselten auf Ratten als Gelegenheitsparasiten angetroffen werden. Es können also wohl gelegentlich auch diese Floharten den Infektionsstoff in sich aufnehmen. Auch von Ort zu Ort kann die Pest durch Rattenflöhe verbreitet werden, die von einzelnen Personen am Körper oder in den Kleidungsstücken verschleppt werden. Nicht selten entgeht der menschliche Überträger dabei selbst der Infektion. Aus verschiedenen Pestepidemien sind Erfahrungen in der Literatur mitgeteilt worden (*Liston, Tidswell* u. a.), nach denen an der Möglichkeit einer Übertragung der Pest von Ratten auf den Menschen durch Flöhe nicht mehr zu zweifeln ist. Von Mensch zu Mensch wird nach den in Indien gesammelten Erfahrungen der Pestbazillus durch Flöhe wohl nur selten



Fig. 46.



Beziehungen der im indischen Dorf Poona im Jahre 1908/09 ermittelten durchschnittlichen Zahl der Rattenflöhe [———] zu der Zahl der in den Jahren 1897—1908 wöchentlich im Durchschnitt dort vorgekommenen Pesttodesfälle unter den Menschen [- - - - -] und zur Zahl der Gesamttodesfälle bei 10 in diesem Zeitraum vorgekommenen Epidemien [▨]. (Nach einem Bericht der Indischen Pestkommission.)

übertragen. Nach den Angaben von *Yersin* und *Nuttall* können übrigens auch Fliegen, wie experimentell festgestellt wurde, unter Umständen Pestbazillen aufnehmen und weitertragen.

Wenn wir uns nun noch fragen, wie sich in den endemisch verseuchten Ländern die Pest hält, so geben uns auch hier die bezüglich der Rattenpest gemachten Beobachtungen Aufschluß. Während der zwischen den einzelnen Epizootien liegenden Zeiträume hält sich die Pest unter denjenigen Ratten, die infolge einer größeren Widerstandsfähigkeit der Seuche nicht zum Opfer gefallen sind, wahrscheinlich in Form chronischer Fälle mit abgekapselten Herden, z. B. Abszessen, in denen lebende Pestbazillen enthalten sind. Ratten mit den Erscheinungen einer chronischen Pest begegnen uns nicht nur bei experimentellen Versuchen, sondern sie werden auch unter natürlichen Verhältnissen, wie die indische Pestkommission feststellte, nicht selten angetroffen. Was hier

für die Rattenpest gesagt wurde, gilt auch für die Pest der Steppenmurmeltiere Nord-Asiens (Arctomys botac), die den nordasiatischen Pestherd unterhalten. Eine neue Epizootie beginnt von diesen Tieren aus erst dann, wenn sich durch Heranwachsen einer neuen, noch nicht durchseuchten Generation oder durch Zuwanderung neuer Ratten wieder empfängliche Tiere in großer Anzahl vorfinden. Dann kommen von Zeit zu Zeit auch wieder einzelne Übertragungen auf den Menschen vor. Diese Einzelerkrankungen, bei denen sich eine Infektion durch einen pestkranken Menschen in den von Ratten stark heimgesuchten Häusern nicht nachweisen läßt, sind charakteristisch für die Pestepidemiologie. Nach *Gotschlichs* Beobachtungen lassen sich bei den Pestepidemien in Ägypten zwei deutlich verschiedene Typen der Ausbreitung voneinander trennen. Im Sommer sind die Erkrankungen meist regellos über die ganze Ortschaft verstreut; es handelt sich fast ausschließlich um Beulenpest, für welche die Ratten als Infektionsträger anzusehen sind. Die Mortalität dieser Sommerepidemien beträgt durchschnittlich 45%. Im Winter dagegen treten in einzelnen Häusern und Familien gehäufte Erkrankungen auf, die auf Ansteckung von Mensch zu Mensch durch Inhalation zurückzuführen sind. Das enge Zusammenleben der Eingeborenen in den Wohnungen und wohl auch die Witterungsverhältnisse, die zu Erkrankungen der Atmungsorgane prädisponieren, bedingen ein wesentlich häufigeres Auftreten der hochinfektiösen und bösartigen primären Lungenpest. Die Mortalität der Winterepidemien beträgt infolgedessen durchschnittlich 72%.

Bekämpfung und Prophylaxe.

Bei der hervorragenden Bedeutung, die der Pest in handels- und verkehrspolitischer Hinsicht zukommt, ist es erklärlich, daß sehr energische Maßregeln gegen die Einschleppung und Verbreitung der Seuche von den bedrohten Staaten angewandt werden. Die internationalen Maßnahmen, die von den Mächten vereinbart wurden, sind durch die Pariser Konvention im Jahre 1903 gegen früher wesentlich milder gestaltet worden, weil die fortschreitende Erkenntnis über die Übertragung der Seuche langdauernde Quarantänen, Zurückweisung aller möglichen, früher als „giftfangend“ verdächtigen Waren u. dgl. als überflüssig und daher für Handel und Verkehr verderblich erkennen ließ. Eine wichtige Forderung der international vereinbarten Abmachungen besteht darin, daß die einzelnen Staaten fortlaufend über etwaige Pesterkrankungen auch der anderen Länder gegenseitig unterrichtet und dadurch in die Lage versetzt werden, gegebenenfalls rechtzeitig Vorsorge zu treffen. Trotzdem wird sich eine Einschleppung der Pest nach Europa bei den heutigen ausgedehnten Verkehrsbeziehungen nicht immer vermeiden lassen, man muß vielmehr in den Hafenstädten immer mit ihr rechnen und demgemäß auf der Hut sein. Die einzelstaatlichen Maßnahmen gegen die Einschleppung durch den Schiffsverkehr beschränken sich auf die Beobachtung der Schiffe, die aus pestverseuchten Ländern kommen. Derartige Schiffe werden, wenn auf ihnen ein Pestfall vorkam oder wenn Rattenpest festgestellt wurde, 5 Tage in Quarantäne gelegt, die Passagiere werden isoliert oder beobachtet, eventuell auch passiv immunisiert, das Schiff selbst aber wird von Ratten befreit und die Ladung und die Effekten des Reisenden desinfiziert. Der Schwerpunkt der Pestbekämpfung liegt nicht in internationalen, sondern in den innerstaatlichen Maßnahmen, die getroffen werden, sobald Pestfälle eingeschleppt sind.

Als Grundlage der Pestprophylaxe gilt die sichere und schnelle Diagnose der Krankheit, die nur durch die bakteriologische Unter-

suchung gewährleistet werden kann. Behufs sicherer Entscheidung in zweifelhaften Fällen müssen an Zentralstellen ständige Laboratorien vorhanden sein, in denen jederzeit diagnostische Untersuchungen von bestimmten, in der Pestdiagnose besonders ausgebildeten Sachverständigen ausgeführt werden können. Es müssen weiterhin fliegende Pestlaboratorien zur Verfügung stehen, die den sofort an Ort und Stelle zu sendenden Bakteriologen mitgegeben werden.

Nach erfolgter Einschleppung der Pest in ein Land hat die Prophylaxe eine zweifache Aufgabe: 1. die Verhütung weiterer Infektionen von Mensch zu Mensch, namentlich die Verhütung des Ausbruches einer Lungenpestepidemie, und 2. Bekämpfung und Ausrottung der Rattenpest.

Maßnahmen gegen Verbreitung unter den Menschen.

Die gesetzlichen Vorschriften (in Deutschland das Reichsseuchengesetz und dessen Ausführungsbestimmungen) fordern in erster Linie Meldepflicht aller Pestfälle und auch aller pestverdächtigen Erkrankungen sowie obligatorische Leichenschau der unter pestverdächtigen Erscheinungen Verstorbenen. Alle Pestkranken sind auf das strengste zu isolieren. In gleicher Weise sind — natürlich gesondert von den notorisch Kranken — alle verdächtigen Fälle abzusondern. Unter diesen haben wir wieder zwei Gruppen zu unterscheiden, die, voneinander getrennt, mindestens 5 Tage lang (entsprechend der Inkubationszeit) zu beobachten sind: 1. „Krankheitsverdächtige“, Personen, die schon irgendwelche pestverdächtige Erscheinungen bieten, bei denen aber die Diagnose durch die bakteriologische Untersuchung noch nicht gesichert ist, und 2. „Ansteckungsverdächtige“, Personen, die zwar völlig gesund sind, aber mit Pestkranken in Berührung waren. Pestkranke, die genesen sind, müssen so lange streng isoliert bleiben, bis die mehrfache bakteriologische Untersuchung sicher bewiesen hat, daß sie keine Pestbazillen mehr ausscheiden. Rekonvaleszenten von Pestpneumonie können, wie z. B. *Gotschlich, Voges* und *Métin* feststellten, noch mehrere Wochen nach der Genesung virulente Pestbazillen mit ihrem Sputum verstreuen. Die Absonderung ist in besonderen Hospitälern (Barackenlazaretten) vorzunehmen. Mit der Isolierung des Pestkranken hat die Desinfektion aller seiner Ausscheidungen, der Wäsche und sämtlicher Gebrauchsgegenstände sowie der ganzen Wohnung Hand in Hand zu gehen. Ob gesunde Bazillenträger bei der Pest vorkommen, darüber liegen einwandfreie Beobachtungen noch nicht vor. Jedenfalls spielen sie für die Verbreitung der Krankheit nicht eine derartig wichtige Rolle wie bei anderen Infektionskrankheiten *(Gaffky).*

Bekämpfung der Rattenpest.

Die zweite Aufgabe der praktischen Pestbekämpfung besteht in den gegen die Rattenpest einzuleitenden Vorkehrungen. Namentlich in den Hafenanlagen, wo die Ratten in den Getreidespeichern überall weit verbreitet sind, müssen alle nur irgend Erfolg versprechenden Maßnahmen zur Dezimierung dieser für die Pestverbreitung so eminent wichtigen Nager angewendet werden. Bei größerer Ausdehnung der Rattenpest hat sich ihre Bekämpfung auf ganze Stadtviertel oder die ganzen Städte zu erstrecken. Mit einem einzigen Verfahren allein wird man, wie die Erfahrungen in Bombay und Alexandrien gezeigt haben, der Rattenplage nicht Herr werden. Besondere Hoffnungen wurden in dieser Hinsicht auf die Verbreitung von Lockmitteln mit rattenpathogenen Bakterien gesetzt (s. S. 336). Nach den übereinstimmenden Experimenten von *Kolle, Abel, Markl* u. a. wissen wir jedoch, daß die Virulenz dieser Bakterien bei der weiteren Übertragung von Tier zu Tier nicht zu-

nimmt, sondern zuweilen sehr bald nachläßt. Außerdem zeigen die Wanderratten diesen Giften gegenüber eine sehr verschiedene Empfänglichkeit. Eine eigentliche Epizootie größeren Umfanges läßt sich mit diesen rattenpathogenen Bazillen (Bacillus *Danysz*, Ratinbazillus usw.) nicht erzeugen.

Auch das Auslegen von Giften (Phosphor, Strychnin, Meerzwiebelpräparate usw.) hat nur beschränkte Wirkungen, ebenso das Halten von rattenfangenden Tieren (Hunden, Katzen, Frettchen, Mungos). Viel wichtiger ist die Zerstörung der Brutstätten und Schlupfwinkel, die einen sehr wichtigen Teil der hygienischen Assanierung der pestverseuchten Städte und Dörfer ausmacht. Der Bau moderner Kanalisationssysteme mit glatten Wänden der Rohre und Durchspülung großer Wassermengen, ferner die schnelle Entfernung und sachgemäße Vernichtung allen Unrats aus Haus und Hof, das Anbringen von Gittern, die das Eindringen der Ratten in die Häuser verhindern, wird hier hauptsächlich in Erwägung zu ziehen sein. Wenn man alle diese Maßnahmen lange Zeit und gleichzeitig in weiten Distrikten durchführt, wird man mit der Zeit auch Erfolge sehen. Für Schiffe haben wir in dem von *Nocht* für diese Zwecke empfohlenen Generatorgas (Gasgemenge aus Stickstoff, Kohlenoxyd und Kohlensäure) und in dem Claytongas (Schwefeldioxyd) Mittel, die sämtliche Ratten des Schiffes zu töten vermögen. Diese Gase werden in besonderen Apparaten (dem *Nocht-Giemsa*schen und dem „Clayton"-Apparat) erzeugt und in das möglichst abgedichtete Schiff eingeleitet. Allerdings muß die Entrattung der Schiffe von Zeit zu Zeit wiederholt werden, da sich in jedem Hafen von neuem Ratten auf dem Schiffe einfinden. Den genannten Apparaten kommt für die Vernichtung der Schiffsratten und damit auch für die Verhütung der Pestverbreitung eine große Bedeutung zu.

Pest-Immunität.

Durch einmaliges Überstehen der Pest erwirbt der Mensch eine Immunität, die meist für lange Zeit andauert. Nur selten wird beobachtet, daß dieselben Personen mehrmals an Pest erkranken. Die späteren Erkrankungen pflegen in solchen Fällen meist sehr leicht zu verlaufen. Diese Erfahrung ist sehr alt und führte schon früh zu dem Grundsatz, in den Pestspitälern als Krankenwärter vorzugsweise solche Leute anzustellen, die als Zeichen überstandener Pest Narben von alten durchgebrochenen Pestbubonen aufwiesen. Auf frühe Zeiten datieren auch schon die ersten Versuche zurück, die eine Schutzimpfung des Menschen gegen die Pest zum Ziele hatten. Am Ende des 18. Jahrhunderts wurde bereits eine der Blatterninokulation analoge künstliche Einimpfung des Pestgiftes empfohlen. Mit Pesteiter infizierte Baumwolle wurde den zu immunisierenden Menschen auf die unverletzte Haut des Armes gebunden. Der Erfolg derartiger Maßnahmen war aber begreiflicherweise ein sehr schlechter; es starben sehr viele der Behandelten an der Pest, und die Methode wurde darauf verlassen.

Bevor wir zu der Methodik und den Aussichten der heute in Betracht kommenden Pestschutzimpfungsverfahren übergehen, müssen zum leichteren Verständnisse in kurzen Zügen die Ergebnisse der Untersuchungen besprochen werden, welche die Immunisierung von Tieren gegen die Pest bezweckten.

Immunisierung von Tieren.

Es gelingt durch Infektion mit lebenden, schwach virulenten Kulturen, Tieren gegen die Pest einen ziemlich hohen Immunitätsgrad zu verleihen. Die Tiere — Affen, Meerschweinchen, Ratten — machen eine mit deutlicher Bubonenbildung einhergehende leichtere Pesterkrankung durch und vertragen, wenn sie nach mehreren Wochen oder Monaten

auf ihre Immunität geprüft werden, die vielfach tödliche Dosis einer virulenten Kultur selbst bei intraperitonealer Einverleibung. Die sichere und gleichmäßige Abschwächung der Virulenz der Pestkulturen ist allerdings nicht immer von Erfolg begleitet; man hat sie zu erreichen gesucht durch Einwirkung höherer Temperaturen (50° C), ferner durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Alkohol usw.) sowie durch langdauernde Züchtung der Kulturen bei 38—40° C. Die einzelnen Peststämme verhalten sich hier, wie *Hetsch* durch seine systematischen Untersuchungen zeigen konnte, ganz verschieden; während einzelne Stämme bis unmittelbar vor ihrem Absterben ihre alte Virulenz beibehalten, gelingt eine Virulenzverminderung bei anderen leicht. Auch den verschiedenen Tierarten gegenüber ist die Virulenz der so behandelten Kulturen meist ungleich. Stämme, die für Meerschweinchen völlig apathogen geworden sind, können z. B. Affen in geringen Dosen akut töten.

Auch durch die Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen gelingt bei mehrfachen Injektionen die Immunisierung von Ratten. Doch hat nach den Untersuchungen von *Kolle* und *Otto* die auf diese Weise erzielte Immunität keinen so hohen Grad wie diejenige, welche durch Injektion von lebenden abgeschwächten Kulturen hervorgerufen wurde. Die Abtötung der Kulturaufschwemmungen muß, wenn anders der immunisierende Effekt nicht verloren gehen soll, äußerst vorsichtig erfolgen; am meisten empfiehlt sich eine einstündige Erwärmung auf 65° C.

Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz etwa 4 Tage nach der Injektion ein und ist erst nach etwa 7—10 Tagen voll entwickelt. Seine Dauer wird etwa auf mehrere Monate zu bemessen sein.

Schutzimpfung des Menschen.

Für die Schutzimpfung des Menschen kommen verschiedene Verfahren in Betracht. *Haffkine* verwendete Bouillonkulturen, die 6 Wochen lang bei 25—30° C gezüchtet und dann durch einstündiges Erhitzen auf 65° C abgetötet wurden. Wenn die Prüfung durch Aussaat auf Agarplatten Sterilität ergeben hatte, dann wurde 0·5% Phenol zugefügt. Der Gehalt der Flüssigkeit an Bakterienleibern wurde nach dem Grade der Trübung im Vergleiche zu einer bekannten Testflüssigkeit abgeschätzt. Die Injektionsdosis sollte für Erwachsene 2·0—3·5 *ccm*, für Kinder unter 10 Jahren 0·1—0·5, für ältere Kinder 1·0—2·0 *ccm* betragen, doch wurden diese Dosen später wesentlich erhöht (bis zu 20 *ccm* für Erwachsene). 10 Tage nach der ersten Impfung sollte eine zweite mit größerer, je nach der Intensität der ersten Reaktion zu bemessender Dosis vorgenommen werden. Die Reaktion, die einer derartigen Impfung folgt, ist individuell verschieden; meist besteht sie in Temperatursteigerung (bis 39° C), allgemeinem Unwohlsein und Kopfschmerz sowie Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Impfstelle. Nach 24—48 Stunden sind diese Erscheinungen in der Regel abgelaufen.

Die Deutsche Pestkommission (*Gaffky, Pfeiffer, Sticker, Dieudonné*) ging bei der Bereitung des von ihr empfohlenen Impfstoffes von frischen, möglichst virulenten Pestagarkulturen aus, die in Bouillon oder Kochsalzlösung abgeschwemmt und 1—2 Stunden bei 65° C abgetötet wurden. Nachher wurde der Aufschwemmung 0·5% Phenol zugefügt. Dieser Impfstoff hat dem Bouillonimpfstoff gegenüber die Vorteile, daß er gleichmäßiger dosiert, auf seine Reinheit besser geprüft und auch im großen leichter hergestellt werden kann. Die Impfdosis für Erwachsene entspricht einer ganzen Agarkultur. Die Reaktionen sind nach der Injektion dieses Impfstoffes deutlich ausgesprochene. Die immunisierende Wirkung des Agarimpfstoffes ist,

schaften, auch antitoxisch wirken soll. Ein vorwiegend antitoxisches Serum will *Markl* dadurch hergestellt haben, daß er Tiere mit den in Bouillonkulturen gebildeten löslichen Pesttoxinen behandelte. Wie wir bereits früher sahen, ist die Bildung löslicher Pesttoxine bisher nicht sicher erwiesen, deshalb muß man auch der Wirksamkeit eines derartigen antitoxischen Pestserums sehr skeptisch gegenüberstehen. Bisher sind jedenfalls keinerlei Erfahrungen mitgeteilt worden, welche die Angaben *Markls* bestätigen.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der genannten Pestsera im Tierversuch haben ergeben, daß dem Pariser und dem Berner Serum ausgesprochen bakterizide Eigenschaften zukommen. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten vor der Infektion oder gleichzeitig mit ihr eine wirksame Dosis des Pestserums intraperitoneal injiziert, so gelingt es bei dem größten Teil der Tiere, den Tod selbst bei der Anwendung der mehrfach tödlichen Menge von Pestkultur zu verhindern. Es tritt also zweifellos eine Schutzwirkung zutage, die sich auch gegenüber der durch Inhalation erzeugten Lungenpest bei Tieren demonstrieren läßt. Anders hingegen ist es, wenn die Serumdosis nach erfolgter Infektion gegeben wird. Hier wirkt das Serum nur, solange die Pestbazillen sich noch nicht im Körper verbreitet haben, also nur in den ersten Stunden nach der Infektion. Sobald sich die Erreger aber in den Drüsen und Organen oder bei der Inhalationspest in dem Lungengewebe angesiedelt haben, ist das Serum nicht imstande, den Tod der Tiere zu verhindern; es wirkt hier nicht lebensrettend, sondern höchstens lebensverlängernd. Von einer eigentlichen Heilwirkung kann also nicht die Rede sein.

Genau ebenso liegen die Verhältnisse beim Menschen. Auch hier ist das Pestserum von Nutzen zur Erzielung einer passiven Immunität und es ist daher für Schutzimpfungen bereits in großem Maßstabe verwendet worden. Die vom Institut Pasteur sowie vom Berner Seruminstitut für die Schutzimpfung empfohlenen Dosen des Serums betragen 10—20 *ccm*. Der Injektion folgen häufig Gelenkschmerzen und urticariaähnliche Hautausschläge, Folgeerscheinungen, wie wir sie ja bekanntlich auch nach der Injektion größerer Mengen von Diphtherieserum oft auftreten sehen und die in erster Linie als Reaktion des Körpers auf die Einverleibung des artfremden Eiweißes aufzufassen sind.

Wie bei jeder passiven Immunisierung tritt der Impfschutz sofort ein; er ist aber nur von kurzer Dauer und besteht im allgemeinen kaum länger als 3—4 Wochen. Ganz abgesehen von der Schwierigkeit der Beschaffung großer Mengen des Serums, kommt aus diesem Grunde eine passive Immunisierung nur für kleine Verhältnisse in Betracht, wo eine drohende Gefahr eine sofortige Immunisierung notwendig macht, z. B. bei den Passagieren und Mannschaften von pestinfizierten Schiffen, bei Ärzten, Pflegern und Angehörigen pestkranker Menschen usw. In bezug auf die Höhe und die Dauer des Impfschutzes ist jedenfalls die aktive Immunisierung des Menschen der passiven weit überlegen. Vielleicht ist die Kombinierung der beiden Immunisierungsarten geeignet, die Vorteile und Nachteile der Einzelverfahren auszugleichen. Versuche, die *Jatta* und *Maggiora* an Ratten vornahmen, scheinen zu dieser Hoffnung zu berechtigen.

Die Serumtherapie der Pest ist in Indien und Oporto in größerem Maßstabe angewandt worden. Die statistischen Angaben, die wir über ihre Erfolge besitzen, sind leider wenig beweiskräftig, da über völlig gleichartige Kontrollfälle, die nicht mit Serum behandelt wurden, nur spärliche Mitteilungen vorliegen. Erfolg kann man sich jedenfalls von

der Serumbehandlung nur versprechen, wenn sie möglichst frühzeitig eingeleitet wird und große Dosen wiederholt zur Anwendung kommen. Zunächst sollen 20—40 *ccm* intravenös, dann an den folgenden Tagen je 40 *ccm* subkutan gegeben werden. Bei schweren Erkrankungen sind die Mengen auf das Doppelte zu erhöhen und nötigenfalls noch häufiger zu wiederholen. Die Ansichten der einzelnen Beobachter über die Wirkung des Pestserums auf den klinischen Verlauf der Krankheit gehen weit auseinander. Die meisten sahen nur bei leichten Fällen einen Erfolg, bei schwereren Fällen dagegen folgte der Seruminjektion höchstens eine vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens und ein kurz dauernder Abfall der Temperatur; das Leben wurde günstigenfalls um einige Tage verlängert. Die nicht allzu günstigen Resultate der Serumbehandlung beim pestkranken Menschen stehen also mit den Ergebnissen der Tierversuche sehr wohl im Einklang. Das anti-infektiös wirkende Pestserum kann nur dann Erfolge zeitigen, wenn noch keine stärkere Vermehrung der Pestbazillen im Körper erfolgt ist und noch keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen eingetreten sind. Solange wir ein spezifisch antitoxisch wirkendes Pestserum nicht besitzen, werden die Erfolge der Serumtherapie hinter denjenigen bei Diphtherie zurückstehen. Die Aussichten auf die Herstellung eines solchen Serums sind nach den bisherigen Erfahrungen sehr gering.

Literatur.

Dieudonné, Pest. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 2 (1903) und Ergänzungsband 2 (1908).
Dieudonné, Immunität bei Pest. Ebenda, Bd. 4 (1904).
Musehold, Die Pest und ihre Bekämpfung. Bibl. v. *Coler*, Bd. 8. Berlin, A. Hirschwald, 1901.
Müller u. *Poech*, Die Pest. *Nothnagels* Handbuch d. spez. Path. u. Therap., Bd. 5. Wien 1900.
Abel, Zur Kenntnis des Pestbazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
Gaffky, *Pfeiffer*, *Sticker*, *Dieudonné*, Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 16 (1899).
Frosch, Die Pest im Lichte neuerer Forschungen. Berliner klin. Wochenschr., 1900.
Kolle, Die Pest. Die Deutsche Klinik, Bd. 2. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1901.
R. Koch, Über die Verbreitung der Bubonenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Gaffky, Maßregeln zur Bekämpfung der Pest. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 33 (1901).
Kossel u. *Nocht*, Über das Vorkommen der Pest bei den Schiffsratten und seine epidemiologische Bedeutung. Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 18 (1901).
Kister u. *Schumacher*, Untersuchung von pestverdächtigen Ratten. Z. f. H., Bd. 51 (1905).
Gotschlich, Neuere epidemiologische Erfahrungen über die Pest in Ägypten. Festschrift f. *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
Kolle, *Hetsch* u. *Otto*, Weitere Untersuchungen über Pest, im besonderen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 48 (1904).
Koch, *v. Behring*, *Pfeiffer*, *Kolle* u. *Martini*, Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Klin. Jahrb., Bd. 9.
Kolle u. *Otto*, Untersuchungen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 45.
Markl, Über Pesttoxine. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24 u. 29. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37 u. 42.
Kolle u. *Strong*, Pestschutzimpfung mit abgeschwächten lebenden Kulturen. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Schottelius, Hygienische Rundschau, 1901.
Kitasato, Zeitschr. d. med. Gesellschaft zu Tokio, Bd. 11.
Yersin, Annales de l'Institut Pasteur, 1894 u. 1897.
Ogata, Pestepidemie auf Formosa. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
Wyssokowitsch u. *Zabolotny*, Annales de l'Institut Pasteur, 1897.
Aoyama, Mitteil. der med. Fakultät der kaiserl. japan. Universität zu Tokio, Bd. 3, 1895.
de Giaxa u. *Gosio*, Ref. in Zentralbl. f. Bakt., Bd. 22.
Wassermann und *Leuchs*, Die Methoden der Schutzimpfung des Menschen gegen Pest. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung von *Kraus* u. *Levaditi*. Bd. 1, 1908.
Kolle und *Krumbein*, Technik der Darstellung des Pestserums. Ebenda, Bd. 2, 1909.

22. VORLESUNG.

Staphylokokken-Krankheiten.

Geschichtliches.

Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß *Billroth*, als er die variable „Coccobacteria septica“ im Eiter von Wunden beobachtete, neben anderen Mikroorganismen Staphylokokken und höchstwahrscheinlich zuweilen auch Streptokokken gesehen hat. Auch das von *Klebs* beschriebene „Mikrosporon septicon“ ist vielleicht nichts anderes als der Staphylokokkus gewesen. Die bakteriologischen Methoden waren indessen damals noch nicht so weit entwickelt, daß man die mikroskopisch wahrgenommenen Mikroben in Reinkultur hätte züchten können. Deshalb sind auch die vor der Entdeckung der festen Nährböden gemachten Versuche, die Artkonstanz der bei Wundinfektion gefundenen Mikroorganismen und ihre ätiologische Rolle zu beweisen, gescheitert. Erst als die Arbeiten von *Robert Koch* über die Wundinfektionskrankheiten erschienen waren, konnten die Beobachtungen von *Ogston* und *Pasteur* über die Konstanz des Vorkommens von Kokken im Eiter bei bestimmten Wundinfektionen, namentlich bei Phlegmonen und Furunkeln, weiter geprüft werden. Es war vor allen Dingen der Göttinger Chirurg *Rosenbach*, der durch Kulturversuche das regelmäßige Vorkommen der Staphylokokken bei gewissen Wundinfektionen nachwies. *Garré, Krause, Passet, Schimmelbusch* haben dann durch Versuche an Menschen und Tieren die ätiologische Bedeutung der Staphylokokken weiter erhärtet, und später sind durch die Beobachtungen von *van de Velde, Leber, M. Neisser, Kolle, R. Otto* u. a. die Auffassungen über die Natur der Staphylokokken und der durch sie bedingten Erkrankungen weiter vertieft worden.

Die Staphylokokken. Morphologie.

Die Staphylokokken oder Traubenkokken verdanken ihren Namen der Eigenschaft, daß sie in flüssigen und festen Nährböden sich gern in Form von Trauben aneinander lagern. Man sieht im hängenden Tropfen neben einzelnen oder zu zweien gelagerten Kokkenindividuen größere Haufen, die lebhaft an die Form einer Weintraube erinnern. Auch im gefärbten Präparate kommt die Traubenform der aneinandergelagerten Kokken zum Ausdruck (Taf. **31**, Fig. *1*). Die Kokken besitzen keine Bewegungsorgane, obwohl sie eine lebhafte Molekularbewegung aufweisen. Die einzelnen Individuen einer Kultur haben nicht alle die gleiche Größe. Es gibt größere und kleinere Exemplare; die größeren sind meist wohl solche, die in der Teilung begriffen sind. Die basischen Anilin-

farbstoffe nehmen die Staphylokokken rasch und gut auf. Bemerkenswert ist indessen, daß sie sich auch mit einigen sauren Anilinfarbstoffen und Hämatoxylin färben lassen. Bei Anwendung des *Gram*schen Färbeverfahrens erscheinen sie dunkelblau. Wenn man die sogenannte vitale Färbung anwendet, d. h. die Kokken im lebenden Zustande in stark verdünnte Methylenblaulösungen bringt, so erscheinen sie im hängenden Tropfen wie kleine Ringe, in deren Mitte sich eine feine Linie hinzieht. In gefärbten Präparaten, die aus Eiter hergestellt sind, findet man die Staphylokokken gleichfalls zu Haufen zwischen den Zellen liegend, zuweilen auch im Innern von Leukozyten; daneben kommen Einzelkokken und Diplokokken vor, ja selbst kurze Ketten von 3—4 Einzelindividuen können von den Staphylokokken gebildet werden.

Kulturelles Verhalten.

Die Traubenkokken wachsen am besten bei Sauerstoffzutritt, aber auch unter anaëroben Verhältnissen findet eine gewisse Vermehrung statt. In der Reaktion der Nährböden sind sie nicht sehr wählerisch. Am besten sagt ihnen eine schwach alkalische Reaktion zu, doch findet auch in stark alkalischen Nährböden und selbst bei schwach saurer Reaktion ein geringfügiges Wachstum statt. Außerordentlich üppig vermehren sie sich in Bouillon und Peptonwasser, wobei diese Nährmedien stark getrübt werden. Da die unbeweglichen Kokken ziemlich schwer sind, so sinken sie zum Teil unter und bilden einen starken Bodensatz. In Lackmusmolke wird Alkali gebildet. Auf festen Nährböden und auch in Bouillon erzeugen die Staphylokokken Säuren, ebenso auch im Eiter; diese meist flüchtigen Fettsäuren bedingen den unangenehmen Geruch der Kulturen und des Eiters. Gelatine wird verflüssigt; die Kolonien sind ziemlich charakteristisch: es bilden sich runde, gelbliche Scheiben, in einer Vertiefung liegend, die aussieht, als ob sie mit einem Locheisen ausgeschlagen wäre (Taf. **31**, *Fig. 2*). Bemerkenswert ist das Vorkommen von auffallend kleinen Kolonien auf der Oberfläche von festen Nährmedien. Ähnlich wie bei den Diphtheriebakterien, Pestbazillen u. a. finden wir neben großen und recht üppig entwickelten Kolonien solche, die auch nach mehrtägigem Wachstum ganz geringe Dimensionen aufweisen, sogenannte Zwergkolonien. Impft man von solchen kleinen Kolonien auf frische Nährböden ab, so entstehen wieder große Kolonien neben kleinen.

Pigmentbildung.

Die Traubenkokken bilden in Kulturen Pigment, jedoch nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Läßt man auf schräg erstarrten Agarröhrchen Staphylokokken z. B. unter einer Schicht von Öl wachsen und verhindert auf diese Weise den Luftzutritt, so bleibt die Farbstoffbildung aus. Das Pigment kann mit Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und anderen Stoffen extrahiert und dann aus den Lösungen wieder kristallinisch ausgeschieden werden. Die Farbstoffbildung ist zur Differenzierung der Arten benutzt worden. Man unterscheidet Staphylococcus aureus, citreus und albus, je nachdem das in Kulturen entstehende Pigment goldgelb, zitronengelb usw. erscheint. Es gibt stark und schwach Farbstoff bildende Kulturstämme. Wie weit darauf eine sichere Artdifferenzierung zu basieren ist, soll unten bei der Besprechung der Agglutination erörtert werden. Lange fortgezüchtete Kulturen büßen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, häufig ein.

Fermentwirkungen.

Von den anderen biologischen Eigenschaften der Staphylokokken sollen hier zunächst die wichtigsten erwähnt werden, die sich auf die

von den Staphylokokken **sezernierten Fermente** und Giftstoffe beziehen. Bei Wachstum in Gelatine zeigt sich die Wirkung eines Fermentes, das die Gelatine verflüssigt (Gelatinase). Man kann dieses Ferment aus Bouillonkulturen mittelst Filtration durch Bakterienfilter von den Kokken trennen.

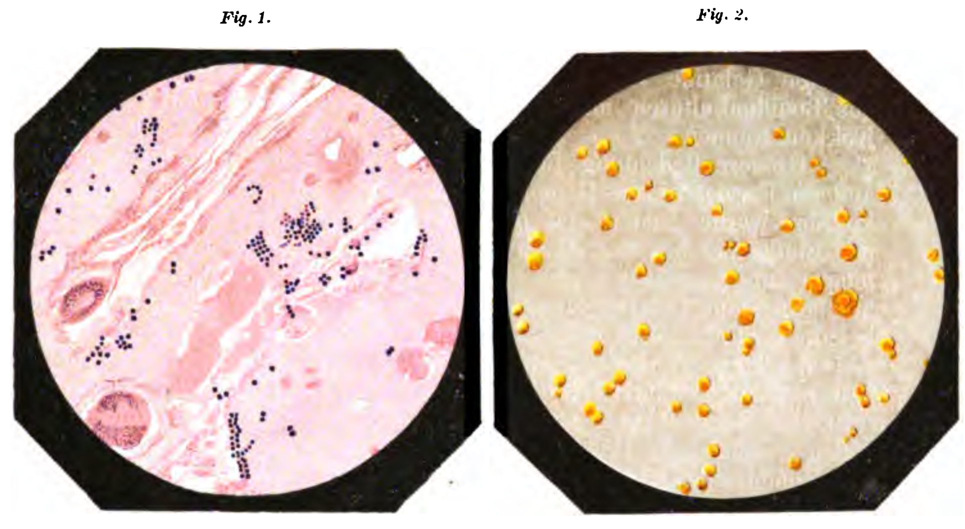
Hämolysinbildung. Größere Bedeutung für die Pathologie besitzt die Bildung eines anderen Fermentes, des Hämolysins. Die Hämolysinbildung der Staphylokokken wurde zuerst von *R. Kraus* beobachtet auf Agarplatten, die mit Blutkörperchen und Staphylokokken bestrichen und dann der Bruttemperatur ausgesetzt waren. Nach *M. Neisser* läßt sich das Hämolysin am besten aus Bouillonkulturen gewinnen, die längere Zeit bei 37° C gehalten wurden. Die Hämolysinbildung beginnt etwa am 7. Tage, um zwischen dem 11. bis 15. Tage ihre Höhe zu erreichen. Nicht in jeder Nährbouillon kommt es zu starker Hämolysinbildung. Das Hämolysin wirkt im Reagenzglase fermentartig auf das Stroma der roten Blutzellen, sodaß aus ihnen der rote Farbstoff austritt. Der Nachweis des Hämolysins wird in der Weise erbracht, daß man Bouillonkulturen der Staphylokokken durch Bakterienfilter filtriert; das Filtrat wird, nachdem seine Keimfreiheit erwiesen ist, zu Blutkörperchen, die nach mehrmaligem Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind, in fallenden Dosen zugesetzt. Die Mischungen verbleiben 1 Stunde im Thermostaten bei 37° C, dann 24 Stunden im Eisschrank.

Die Hämolyse kann eine vollständige und unvollständige sein (s. Taf. **31**, *Fig. 4*). Im ersteren Falle enthalten die Röhrchen nur klare Hämoglobinlösungen und die farblosen Stromata der Blutzellen als Bodensatz; bei unvollständiger Hämolyse ist nur ein Teil der roten Blutzellen seines Hämoglobins beraubt, es bleibt ein Bodensatz von unveränderten roten Blutkörperchen übrig. Je mehr man sich bei quantitativen Versuchen der Grenze nähert, desto geringer wird das gelöste Hämoglobin, das dann nur einen schmalen Ring oberhalb des Bodensatzes bildet (sog. Kuppe).

Leukozidin. Ein weiteres Sekretionsprodukt der Staphylokokken ist das Leukozidin. *van de Velde* fand, daß das Pleuraexsudat von Kaninchen, die mit Staphylokokkenkultur intrapleural infiziert waren, Leukozyten stark schädigende und auflösende Eigenschaften besaß. Mischt man solches Pleuraexsudat mit frischen Leukozyten, so sieht man unter dem Mikroskop, wie die Eiterzellen zunächst unbeweglich werden, Kugelgestalt annehmen und dann eine Körnung aufweisen. Später quellen sie und können sich nach kurzer Zeit unter Auffaserung völlig auflösen. Auch durch die bioskopische Methode kann man nach *M. Neisser* das Leukozidin nachweisen. Man versetzt frische Eiterzellen, die Methylenblau zu einer farblosen Verbindung reduzieren, mit einer dünnen Methylenblaulösung und abgestuften Mengen von Leukozidin. Der Inhalt derjenigen Röhrchen, in denen die Schädigung oder Abtötung der Leukozyten durch das Leukozidin erfolgt, bleibt blau gefärbt, weil in ihm die Leukozyten das Methylenblau nicht in die Leukoverbindung überführen, der Inhalt der anderen Röhrchen wird infolge der reduzierenden Tätigkeit der Leukozyten entfärbt.

Die Staphylokokken erzeugen ferner bei ihrem Wachstum im Tierkörper Stoffe, welche die Organzellen schädigen. Bei langwierigen

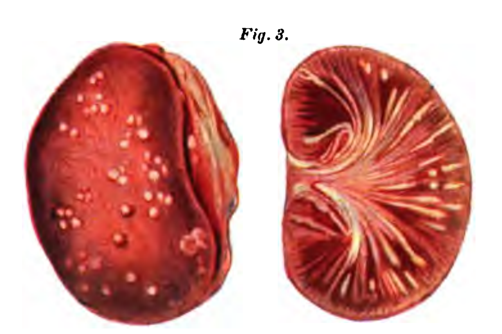
Fig. 1. Fig. 2.



Eiterausstrichpräparat mit Staphylokokken. Färbung nach *Gram*.

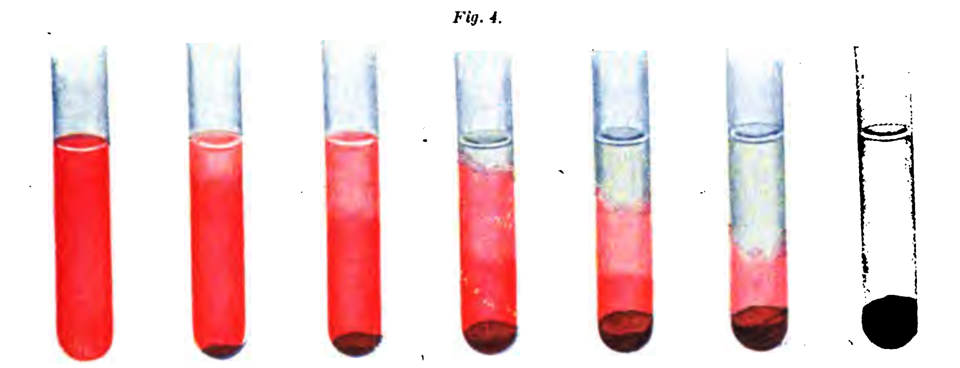
Kolonien des Staphyl. pyog. aureus auf der Gelatineplatte.

Fig. 3.



Abszesse in der Niere des Kaninchens bei Staphylokokkensepsis. (Nach *J. Koch*.)

Fig. 4.



Quantitativer Hämolysinversuch.

Staphylokokkeneiterungen kommt es zu Amyloidentartung, am leichtesten in der Niere. Nephrotoxische Stoffe lassen sich auch im Tierversuch fast stets beobachten.

Chemotaktische Wirkungen.

Außer diesen sezernierten Giftstoffen enthalten die Leiber der Kokken Substanzen, die stark reizend und entzündungserregend wirken. Namentlich üben die Kokken auf Leukozyten eine Attraktion aus, sie wirken ausgesprochen positiv chemotaktisch. *Leber* zeigte, daß man infolge dieser chemotaktischen Wirkung durch Injektion von abgetöteten Staphylokokkenkulturen in die Kornea starke Ansammlung von Eiterzellen in der vorderen Augenkammer (Hypopyon) erzielen kann. Die Bakterienleiber sind im übrigen für den Organismus außerordentlich wenig giftig; man kann z. B. von abgetöteten Agarkulturen größeren und kleineren Versuchstieren gewaltige Mengen (mehrere Kulturen) intraperitoneal oder intravenös einverleiben, ohne daß es zu allgemeinen Vergiftungserscheinungen kommt.

Resistenz.

Die Staphylokokken bilden eines der geeignetsten Objekte für die Prüfung von Desinfektionsmitteln. Der Grund für ihre Heranziehung zu solchen Versuchen liegt darin, daß sie so außerordentlich leicht zu züchten und gegen die verschiedenen schädigenden Einflüsse, ohne daß sie Sporen bilden, ziemlich widerstandsfähig sind. Diffuses Tageslicht tötet selbst in Wochen die Traubenkokken nicht ab, dem direkten Sonnenlicht können sie mehrere Stunden, ja Tage widerstehen. Auch gegenüber der Eintrocknung zeigen sie eine bedeutende Resistenz. Aufschwemmungen der Staphylokokken, an Seidenfäden angetrocknet, enthalten oft noch nach Wochen entwicklungsfähige Keime. Wärmegrade von 80° müssen 1 Stunde und solche von 70° 2 Stunden einwirken, um sie zu vernichten. Ebenso ist gegenüber chemischen Mitteln die Resistenz der Staphylokokken nicht unerheblich. Sie sind von den nicht sporenbildenden Bakterien wohl die resistentesten. Selbst 1prom. Sublimatlösung und 5proz. Karbolsäure muß längere Zeit einwirken, mindestens 5—10 Minuten, um eine Abtötung der Kokken herbeizuführen. Bei der Anstellung derartiger Versuche spielen die Bedingungen, unter denen die Prüfung vorgenommen wird, eine große Rolle. Die Konzentration der Kulturaufschwemmung, die Temperaturen, bei denen die Einwirkung des Desinfektionsmittels erfolgt, die Art, wie die Staphylokokken mit dem Desinfektionsmittel in Berührung gebracht werden, ob in angetrocknetem Zustande oder in flüssigen Nährmedien suspendiert, das Medium, in dem sie aufgeschwemmt sind: alle diese Faktoren sind von Einfluß und erklären die zum Teil sehr abweichenden Resultate, die verschiedene Untersucher oft mit dem gleichen Desinfektionsmittel erhalten haben. Außerdem weisen die einzelnen Staphylokokkenstämme aber nicht unerhebliche Differenzen in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber den Desinfektionsmitteln auf. Es gibt resistente und wenig resistente Stämme. Es ist auch versucht worden, mit chemischen Mitteln eine Abtötung der Staphylokokken im Gewebe herbeizuführen. Das einzige Mittel, dem solche Eigenschaften zukommen, ist wohl das Jodoform. Bei Kontakt mit dem lebenden Gewebe wird aus ihm Jod abgespalten, das in statu nascendi abtötend auf die Traubenkokken einwirkt. In vitro hat das Jodoform gar keine Wirkung, denn in Gelatine, auf Agar und in Bouillon findet, selbst wenn ihnen große Mengen

von Jodoform zugefügt sind, ein üppiges Wachstum der Traubenkokken statt, weil hier kein Jod abgespalten wird.

Tierpathogenität. Die meisten Tiere sind für experimentelle Staphylokokkeninfektion wenig empfänglich, wie denn überhaupt die Staphylokokken in der Tierpathologie eine nur bescheidene Rolle spielen. Meerschweinchen sind für Versuche mit Staphylokokken ganz unbrauchbar. Mäuse, namentlich weiße, können durch intraperitoneale oder subkutane Injektion kleiner Mengen von Staphylokokken getötet werden. Es kommt zu Abszeßbildung an der Injektionsstelle und Vermehrung der Staphylokokken im Blut bzw. Peritonealexsudat. Sehr störend für Versuche an Mäusen ist aber der Umstand, daß sich außerordentlich große Unterschiede in der Empfänglichkeit einzelner Individuen zeigen. Mäuse sind deshalb weder für Virulenzprüfung noch für Immunisierungsversuche praktisch brauchbar. Das geeignetste Tier für diese Zwecke ist noch das Kaninchen, wenngleich auch seine Empfänglichkeit für Staphylokokken keineswegs eine gleichmäßige ist. Bei allen Tierversuchen mit Staphylokokken sind außerdem noch die beträchtlichen Virulenzschwankungen in Rechnung zu ziehen, welche die verschiedenen Stämme untereinander und die einzelnen Stämme im Verlauf längerer Fortzüchtung aufweisen. Mit zunehmender Dauer der Fortzüchtung nimmt die Virulenz konstant ab, durch Tierpassagen aber läßt sie sich steigern. Bei subkutaner und intramuskulärer Einverleibung entstehen bei Kaninchen meist nur lokale Abszesse, selten kommt es von hier aus zur Pyämie und im Anschluß daran zu Organmetastasen, die den Tod des Tieres zur Folge haben. Bei intrapleuraler oder intraperitonealer Einverleibung gelingt es indessen, durch Staphylokokkenkulturen, wenn diese genügend virulent sind und nicht zu geringe Dosen gewählt werden, Kaninchen zu töten. Bei intravenöser Einverleibung sind die meisten Staphylokokkenstämme, die frisch aus Krankheitsherden isoliert sind, für Kaninchen in Dosen von $^1/_5$—$^1/_3$ Öse 24stündiger Agarkultur tödlich. Es kommt zur Bildung von Eiterherden in den Nieren, im Herzmuskel und Knochenmark. In diesen Organen lassen sich durch Kultur und in Schnitten zahlreiche Staphylokokken nachweisen. Die Entwicklung einer Endokarditis kommt bei Kaninchen bei traumatischer Schädigung der Herzklappen nach intravenöser Injektion der Kokken, wie *Wyssokowitsch* zeigte, sehr leicht zustande. Aber auch ohne vorhergehendes Trauma fand *Josef Koch* häufig endokarditische Veränderungen bei den nach intravenöser Einverleibung von Staphylokokken verendeten Kaninchen. Bei jungen Tieren entwickeln sich, wie *Lexer* fand, nach intravenöser Injektion wenig virulenter Kulturen chronische osteomyelitische Prozesse, namentlich dann, wenn durch ein Trauma an den Knochen oder Gelenken eine lokale Gewebsschädigung hervorgerufen wird. Diese verlaufen genau wie bei der Osteomyelitis des Menschen mit Sequesterbildung, Epiphysenlösung, Wachstumshemmung und Gelenkvereiterung. Am Auge der Kaninchen kann man durch virulente Staphylokokken ein Kornealgeschwür und Hypopyon hervorrufen, wenn man kleine Mengen der Kultur in eine oberflächliche Hornhautwunde einreibt. Wenn das Blut der Kaninchen, sei es durch Einverleibung von Kulturaufschwemmung, sei es spontan nach lokalen Staphylomykosen mit Traubenkokken überschwemmt wird, so treten diese auch in Urin und Galle über. Während die Leber hierbei selten herd-

förmige Erkrankungen aufweist, erkrankt die Niere fast stets in Form einer Glomerulonephritis. Im Anschluß an diese entwickeln sich teils in der Rinden-, teils in der Marksubstanz gelegene Herde. Die Ansiedlung der Kokken in der Marksubstanz erfolgt, wie *J. Koch* zeigte, längs der Harnkanälchen, und ist auf die Bildung von Zylindern, auf denen die Kokken wuchern, zurückzuführen. Von diesen streifenförmigen Eiterherden aus entstehen wahrscheinlich die Abszesse der Rinde sekundär (Taf. **31**, *Fig. 3*). Bei den auf hämatogenem Wege auch beim Menschen entstehenden Nierenabszessen spielen sich ähnliche Vorgänge ab. Diese eitrigen Erkrankungen der Niere im Anschluß an Furunkel, Phlegmonen, staphylomykotische Wundeiterungen und Abszesse sind keineswegs selten und deuten darauf hin, daß bei der Eliminierung von Staphylokokken die Niere eine gewisse Rolle spielt. Die auf Versuche mit Staphylokokken an Kaninchen gegründete Behauptung mancher Autoren, daß physiologisch die Niere ein Exkretionsorgan für die Kokken sei, kann aus den Versuchen von *J. Koch* nicht gefolgert werden. Es sind vielmehr immer pathologische Vorgänge, und zwar Embolien der Kapillargefäße, welche die letzte Ursache für die Ausscheidung der Kokken darstellen.

Versuche am Menschen.

Um die längere Zeit bezweifelte ätiologische Bedeutung der Staphylokokken über allen Zweifel zu erheben, haben *Garré*, *Schimmelbusch*, *Bockhardt* u. a. Versuche am Menschen, und zwar meist an ihrem eigenen Körper angestellt. Es ist gelungen, durch Verreibung der Staphylokokken-Reinkulturen auf der Haut schwere Phlegmonen und Furunkel hervorzurufen und durch subkutane Einspritzung Abszesse zu erzeugen. Die zu den Versuchen benutzten Staphylokokkenkulturen stammten aus eitrigen Erkrankungen oder Osteomyelitisherden des Menschen. Es ist wichtig hierauf hinzuweisen, weil nicht alle Staphylokokken, die wir z. B. auf gesunder Haut finden, wirklich auch für den Menschen pathogen sind. Es gibt saprophytische und pathogene Staphylokokken. Die Differenzierung soll weiter unten besprochen werden.

Staphylokokken-Erkrankungen des Menschen.

Durch Staphylokokkeninfektion können beim Menschen klinisch und pathologisch-anatomisch außerordentlich verschiedene Krankheitsprozesse hervorgerufen werden. Wir haben die Staphylokokken als Erreger von Phlegmonen, von Drüseneiterungen, von Panaritien, Abszessen, von Sepsis und Pyämie, namentlich im Anschluß an Puerperalinfektionen, zu betrachten; auch bei gewissen Ekzemen sind wahrscheinlich Staphylokokken hauptsächlich mitbeteiligt. Zusammen mit den Streptokokken spielen die Traubenkokken in der chirurgischen Pathologie eine große Rolle als Erreger der eitrigen, mit Phlegmone oder Entzündung der serösen Häute einhergehenden Wundinfektionskrankheiten. Die Häufigkeit ihres Vorkommens als Krankheitserreger ist seit Einführung der Antisepsis und Asepsis sehr viel geringer geworden.

Staphylokokken finden sich vergesellschaftet mit Streptokokken nicht nur bei Wundinfektionen, sondern kommen auch bei Krankheitsprozessen, die durch andere Mikroorganismen bedingt sind, als Mischinfektionserreger vor, so namentlich bei Tuberkulose, Aktinomykose

und Diphtherie. In den ersten Zeiten der bakteriologischen Forschung sind die Staphylokokken außerdem häufig als die Erreger von Krankheiten proklamiert worden, deren spezifische Ursache auch heute noch unbekannt oder erst später entdeckt ist.

Die klinische Form der Staphylokokkenerkrankungen ist außerordentlich verschiedenartig. Da Lokalisationen der Kokken und Herdbildung sich in fast allen Organen oder serösen Häuten finden können, so wird das Krankheitsbild große Unterschiede aufweisen. Bei allen ausgedehnteren Infektionen, namentlich bei akuter Osteomyelitis, Puerperaleiterung, Phlegmone, Wundeiterung, Sepsis, bestehen Allgemeinsymptome einer schweren Infektion und Fieber; letzteres weist in der Regel keinen irgendwie regulären Typus auf. Nur bei Furunkulose kann Fieber und allgemeines Ergriffensein fehlen. Die Zahl der weißen Blutzellen ist, sobald die Staphylokokken in größerer Menge im Blute kreisen, erhöht. Bei schweren Infektionen lassen sich die Staphylokokken kulturell im Blute nachweisen (Pyämie).

Die örtlichen Symptome der Staphylokokkenerkrankung sind diejenigen der Entzündung, die häufig in eitrige Einschmelzung (Abszeßbildung) übergeht. Starke Schmerzhaftigkeit ist charakteristisch für die Lokalherde und für die Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Klinisch wichtig ist die Tatsache, daß die verschiedenen Formen der Staphylokokkeninfektion ineinander übergehen können. Zum Teil hängt das direkt mit der Verschleppung der Infektionserreger durch den Blut- oder Lymphstrom zusammen. Metastasenbildung ist bei den Staphylokokkenerkrankungen im Gegensatz zu den Infektionen mit Streptokokken des Menschen sehr häufig. Nach *Lenhartz* fanden sich unter 22 Fällen von Staphylokokkensepsis bei 95%, unter 160 Fällen von Streptokokkensepsis bei 35% Metastasen. Vielleicht ist diese auffällige Tatsache mit darauf zurückzuführen, daß die Staphylokokken bei den Einschmelzungsprozessen des Gewebes in größere Blutgefäße, Arterien oder Venen, durchbrechen, wodurch eine Ausstreuung der Kokken in alle Organe stattfindet. Es kommt zur Bildung von infektiösen Emboli und multiplen Abszessen, zu Endokarditis, Pyämie. Aber auch ohne direkten Einbruch größerer Mengen staphylokokkenhaltigen Eiters kann es von Abszessen, Wundeiterung, Phlegmonen, Peritonitis usw. aus zur Allgemeininfektion oder zur Entstehung von metastatischen Herden auf dem Wege der Blutbahn kommen. Diese Tatsache beweist, daß ununterbrochen von jeder örtlichen Staphylokokkenerkrankung das Virus in die Lymph- und Blutgefäße eindringt.

Die Staphylokokken sind der Typus der Entzündungserreger, wie umgekehrt die Entzündungen, die sie hervorrufen, vom Standpunkte des Pathologen als Typus der Entzündung betrachtet werden können. Die 4 Kardinalsymptome der Entzündung sind bei jeder lokalen Staphylokokkenerkrankung deutlich ausgesprochen. Allerdings steht beim Fortschreiten des Entzündungsprozesses im Vordergrunde die Auswanderung der weißen Blutkörperchen, bedingt durch die chemotaktische Wirkung der Staphylokokken. Die Staphylokokken werden dabei von den Leukozyten aufgenommen und zum Teil zerstört, zum Teil auch weiter transportiert. Besonders charakteristisch für den Verlauf der lokalen Entzündungsvorgänge ist aber die Einschmelzung des Gewebes, die durch die Toxine der Staphylokokken bedingt wird. Diese

führen eine Nekrose der Gewebszellen und später auch der Leukozyten selbst herbei. Der Eiter wird dann dünnflüssig und die morphologischen Elemente in ihm sind außerordentlich spärlich.

Disposition. Der gesunde Mensch ist im allgemeinen nicht sehr empfänglich für Staphylokokkeninfektion, es bedarf vielmehr für deren Zustandekommen einer gewissen Schädigung, sei es des Gesamtorganismus, sei es einzelner Gewebe oder Organe. Bekannt ist, daß Diabetiker auffallend häufig an Furunkulose leiden, und daß diese Krankheit bei ihnen besonders heftig zu verlaufen pflegt. Man muß annehmen, daß die Zuckerharnruhr nicht nur die allgemeine Empfänglichkeit des Menschen für Staphylokokkeninfektionen erhöht, sondern häufig auch eine besondere lokale Disposition der Haut bedingt. Diabetiker neigen bei Körperanstrengungen zu Schweißausbrüchen, wobei es besonders leicht zu Schädigungen und Defekten der Epidermis kommt. Sicher ist aber auch die Ernährung der Haut bei diesen und anderen Stoffwechselkranken meistens eine schlechte.

Es gibt aber auch Menschen, die, ohne direkt krank zu sein, vielleicht infolge einer gewissen Vulnerabilität der Haut oder der Schleimhäute, zu Staphylokokkeninfektionen außerordentlich disponiert sind. Man beobachtet ferner, daß Personen, die einmal an Staphylokokkeninfektion, z. B. an einer Furunkulose des Nackens, des Gesäßes oder anderer Körperteile gelitten haben, immer wieder in derselben Weise erkranken, sobald die gleichen Schädlichkeiten vorhanden sind, die die erste Erkrankung mitausgelöst hatten, z. B. Reiben der Halsbinde bei Soldaten, Druck des Sattels beim Reiten usw. Bei der Entstehung der Furunkel ist das Primäre vielleicht in einer Störung der Funktion der Talgdrüsen zu suchen. Sobald dort Sekretstauung statthat, kommt es leichter zu einer Vermehrung der eingeriebenen Infektionserreger. Wir haben neben der allgemeinen also eine lokale Disposition.

Immunität. Inwieweit beim Menschen eine natürliche Immunität gegen Staphylokokkeninfektion vorkommt, ist sehr schwer festzustellen. Wahrscheinlich besteht eine solche meist in ziemlich hohem Grade, denn trotz der großen Verbreitung der pathogenen Traubenkokken erkranken viele Menschen, auch wenn sie nachgewiesenermaßen häufig und intensiv mit diesen Eitererregern in Berührung kommen, nie an Staphylokokkenaffektionen. Auch Tiere zeigen, wie wir bereits besprachen, eine natürliche Immunität, vor allem gegen die für den Menschen pathogenen Traubenkokken. Eine künstliche Immunität läßt sich bei Tieren auf verschiedene Weise erzeugen. Kaninchen können durch Vorbehandlung mit abgetöteten und später mit abgeschwächten Staphylokokken sogar gegen die intravenöse Injektion vollvirulenter Kulturen aktiv immunisiert werden. Es gelingt allerdings nicht, jedem Tiere Immunität zu verleihen. Viele Tiere gehen durch Organschädigung, vor allen Dingen Amyloiddegeneration oder Nierenerkrankung, bedingt durch die toxischen Stoffe, ein. Bei der Entstehung einer aktiven Staphylokokkenimmunität spielen sicher die phagozytären Vorgänge eine große Rolle, denn man sieht, wie bei aktiv immunisierten Tieren die Staphylokokken außerordentlich rasch, viel rascher als bei Kontrolltieren, von den Leukozyten aufgenommen werden. Es entstehen auch, wie die Untersuchungen von *Wright* und *Neufeld* gezeigt haben, durch die Immunisierung bakteriotrope Stoffe,

die die Bakterien geeigneter für die Aufnahme durch Phagozyten machen. Damit ist aber nicht gesagt, daß den Bakteriotropinen für die Entstehung der Staphylokokkenimmunität und die Wirksamkeit des Staphylokokkenserums eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, denn es sind im Immunserum auch für Staphylokokken bakterizide Stoffe nachweisbar. Je nach der Art der Vorbehandlung lassen sich bei Tieren mit den Staphylokokkenkulturen experimentell auch andere Antikörper in verschiedener Menge erzeugen. Auf Injektion von Leukozidin reagieren Kaninchen mit der Bildung von Antileukozidin, das die Leukozyten gegen die auflösenden Stoffe der Staphylokokken schützt. Behandelt man die Kaninchen mit Hämolysin vor, so antwortet der Tierkörper mit der Produktion von Antihämolysin. Das Antihämolysin paralysiert in vitro wie ein echtes Antitoxin die Hämolysine sämtlicher pathogener Staphylokokken.

Agglutination. Spritzt man Kaninchen längere Zeit Agarkulturen der Staphylokokken intravenös ein, so kommt es zur Bildung von Agglutininen, die zur Differenzierung der pathogenen und saprophytischen Traubenkokken benutzt werden können. Ein Serum, das mit pathogenen Staphylokokken hergestellt ist, agglutiniert, wie *Kolle* und *Otto, Kutscher* und *Konrich*, sowie *Klopstock* und *Bockenheimer* nachwiesen, saprophytische Staphylokokken nicht und umgekehrt läßt sich mit saprophytischen Staphylokokken kein Serum herstellen, das pathogene Traubenkokken zur Häufchenbildung bringt. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen steht die Tatsache, daß alle diejenigen Staphylokokken, die von einem hochwertig agglutinierenden Traubenkokkenserum in starken Verdünnungen beeinflußt werden, auch Hämolysine und Leukozidine bilden, während umgekehrt die nicht von dem Serum agglutinierten saprophytischen Kokken auch kein Hämolysin und kein Leukozidin erzeugen. Eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß die pathogenen Kokken keineswegs so ubiquitär verbreitet sind, wie man früher vielfach angenommen hat. Die meisten auf der gesunden Haut und Schleimhaut vorkommenden Traubenkokken sind saprophytische Kokken, die weder agglutiniert werden, noch Leukozidin und Hämolysin bilden. Dagegen finden wir die pathogenen Kokken vorwiegend beim kranken Menschen, wo sie ihre pathogenen Eigenschaften entfalten.

Im Serum von Tieren, die auch gegen lebende Staphylokokken aktiv hoch immunisiert sind, lassen sich auch Schutzstoffe nachweisen. Es hat historisches Interesse, daß die Staphylokokkeninfektionen es waren, bei denen *Richet* und *Héricourt* im Jahre 1881 zuerst die Übertragung der Immunität von einem immunisierten Individuum auf ein anderes mit Hilfe von Serum gelang. Diese Entdeckung war ein notwendiger Vorläufer der antitoxischen Serumtherapie. Man kann durch große Versuchsreihen nachweisen, daß derartiges Serum empfängliche Versuchstiere gegen die Infektion mit virulenten Traubenkokken zu schützen imstande ist. Aber für Heilversuche dürfte das Staphylokokkenserum in seiner jetzigen Form kaum in Frage kommen. Die Tierversuche haben bisher zu wenig positive Resultate nach dieser Richtung ergeben.

Die serologischen Methoden sind auch zur Diagnostik der Staphylokokkenkrankheiten des Menschen herangezogen worden. Bei aku-

ten und oberflächlich gelegenen Staphylomykosen wird die Benutzung der Serumdiagnostik kaum notwendig sein und auch nicht viel Aussicht auf Erfolg bieten, denn Agglutinine und Antihämolysine, die hier in Frage kommen, entstehen in verwertbarer Menge erst nach länger bestehender Infektion. Bei chronischen Erkrankungen der Knochen und inneren Organe aber, bei denen Tumoren, syphilitische Prozesse und tuberkulöse Erkrankungen differentialdiagnostisch in Frage kommen, können die Agglutinine und Antihämolysine, wie *Colnen* durch zahlreiche und sorgfältige Untersuchungen nachwies, für die Sicherung der Diagnose wertvolle Dienste leisten.

Die Therapie der Staphylokokkenerkrankung ist, abgesehen von der rein inneren Behandlung der Pyämie und etwaiger Beeinflussung eines zu Staphylokokkenerkrankung disponierenden Grundleidens, vorwiegend chirurgisch. Neben dem Messer, dem die souveräne Rolle in der Therapie dieser Erkrankung zukommt, hat bei Furunkulose die Anwendung von heißen Kataplasmen zur Abgrenzung oder Erweichung des Infiltrates sowie die äußere Applikation von Schwefelpräparaten oder Alkohol und das *Bier*sche Saugverfahren, bei welchem eine passive Hyperämie hergestellt wird, eine große Bedeutung.

Seit einigen Jahren hat in England *A. Wright* chronische, namentlich lokale Staphylokokkenaffektionen vielfach mit Erfolg bakteriotherapeutisch behandelt. Er nimmt an, daß es bei manchen Patienten wegen der lokalen Natur des Leidens zu einer genügenden Resorption von Antigen und infolgedessen zur Bildung von Antikörpern in den nötigen Mengen nicht kommt, und sucht diesem Übelstande durch subkutane Injektion von abgetöteten, 20tägigen Bouillonkulturen der Staphylokokken entgegenzuwirken. Anfangs werden sehr geringe Mengen des Bakterienmaterials injiziert und dann ganz allmählich unter Kontrollierung des sog. „opsonischen Index“ (s. S. 176) die Dosen gesteigert. Es muß vermieden werden, daß eine zu starke negative Phase eintritt, die Kurve des Index soll eine aufsteigende sein. Die durch immunisatorische Schläge erzeugten Antikörper, unter denen Bakteriotropine und Agglutinine eine wesentliche Rolle spielen, müssen durch lokale Reize, wie heiße Kataplasmen usw., an den Ort der Erkrankung in erhöhtem Maße hingeführt werden.

Während einige Autoren bei genauer Befolgung der *Wright*schen Vorschriften und Einhaltung seiner Technik zur Bestimmung der Bakteriotropine gute Erfolge mit der Bakteriotherapie der Staphylokokkenkrankheiten gesehen haben, werden von vielen anderen Mißerfolge berichtet. Die Dosierungsfrage ist jedenfalls recht schwierig.

Prophylaxe.

Die Prophylaxe der Staphylokokkenerkrankung kommt praktisch vor allem in der Chirurgie zur Geltung und hat ihren Schwerpunkt in der Anwendung der Antisepsis und Asepsis. Wir sahen bereits, daß die eitererregenden Staphylokokken in der Umgebung des Menschen und auf der Haut oder auf den Schleimhäuten nicht so ubiquitär, als man bisher annahm, verbreitet sind und daß nicht alle auf gesunden Schleimhäuten, auf gesunder Haut und im Staub der Zimmer, in Operationsräumen usw. gefundenen Traubenkokken pathogen sind. Daher muß angenommen werden, daß Wunden weit weniger durch Staub, von außen hineingelangende Kleiderfetzen, Teile der äußeren

Haut, Haare usw. mit Staphylokokken infiziert werden, als vielmehr durch die Hand des Menschen, an dessen Fingern sich virulente Staphylokokken befinden. Wir sehen, daß auch die Staphylokokkenerkrankungen zum großen Teil den Gesetzen unterliegen, die wir bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten festgestellt haben. Der mit Staphylokokken infizierte Mensch liefert in erster Linie den Infektionsstoff, der nun wieder auf gesunde Menschen, namentlich in die Wunden und in den puerperalen Uterus durch die Hand des Arztes, der Hebamme, der Heilgehilfen oder der Patienten selbst, direkt oder indirekt, verschleppt werden kann. Bei der erheblichen Verbreitung der Staphylokokkeninfektion der Haut ist die Möglichkeit einer Verbreitung des Infektionsstoffes allerdings oft gegeben.

Micrococcus tetragenus.

Den Staphylokokken außerordentlich nahe verwandt ist eine Kokkenart, die zuerst von *Gaffky* beschrieben wurde und wegen ihrer Eigenschaft, vorwiegend in Verbänden von je 4 Exemplaren aufzutreten, als Micrococcus tetragenus bezeichnet wird.

Der Micrococcus tetragenus färbt sich gut mit allen Anilinfarben und nach *Gram*. Man sieht in den nicht zu intensiv gefärbten Präparaten, daß die Tetraden in einer Schleimhülle liegen, die sich wenig oder gar nicht färbt. Offenbar bleiben immer je 4 durch Teilung aus einem Individuum hervorgegangene Exemplare vereinigt. Von der Sarzine unterscheiden sie sich morphologisch vor allem dadurch, daß die Teilung nur in zwei Richtungen des Raumes stattfindet. Er kommt nicht zur Bildung der für Sarzine so charakteristischen Pakete.

Die Kokken sind unbeweglich und wachsen auf den gebräuchlichen Nährböden gut. Auf Gelatine, die nicht verflüssigt wird, erscheinen die Kolonien als trübe Scheiben, die an der Oberfläche zu dicken Pünktchen auswachsen. Auf Agar wird ein üppiger graugelblicher Rasen gebildet. Gelatine- wie Agarkulturen haben eine eigenartig schleimige Beschaffenheit.

Die Pathogenität des Micrococcus tetragenus für Meerschweinchen und weiße Mäuse ist nach *Gaffky* ziemlich erheblich. Mäuse können durch subkutane oder intraperitoneale Injektion tödlich infiziert werden. Die Kokken finden sich in Milz, Nieren, Leber, Blut. Bei Meerschweinchen kommt es meist nur zu lokalen Prozessen, seltener zu tödlichen Infektionen. Die Virulenz der Kulturen schwankt sehr und nimmt bei Fortzüchtung rasch ab. Kaninchen und größere Tiere sind refraktär.

In der menschlichen Pathologie spielt der Micrococcus tetragenus als Mischinfektionserreger bei chronischer Lungentuberkulose eine gewisse Rolle. Namentlich in größeren Kavernen scheint er sich anzusiedeln und unter Umständen auch in das Lungengewebe als Mischinfektionserreger einzudringen. Bei der Untersuchung des Sputums muß man vorsichtig sein, allein auf Grund des mikroskopischen Bildes den Micrococcus tetragenus als solchen identifizieren zu wollen, da verschiedene ihm ähnliche Mikroorganismen in der Mund- und Rachenhöhle vorkommen. Diese tetragenusähnlichen Kokken sind aber entweder gar nicht züchtbar oder bieten andere kulturelle Merkmale, als sie oben beschrieben wurden.

Literatur.

Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie. Braunschweig 1890.
Becker, Deutsche med. Wochenschr., 1883.
Rosenbach, Mikroorganismen bei Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, 1884.
Garré, Beiträge z. klin. Chirurgie, Bd. 10, 1893.
van der Velde, La cellule, 1894.
M. Neisser u. *Lipstein,* Die Staphylokokken. Handb. der pathog. Mikroorgan. von *Kolle* und *Wassermann.* Bd. 3, 1903.
M. Neisser, Staphylokokkenimmunität. Ebenda, Bd. 4. 1904.
M. Neisser u. *Wechsberg,* Münch. med. Wochenschr., 1900 u. Zeitschr. f. Hyg., 1901.
Frosch u. *Kolle,* Die Mikrokokken. *Flügges* Sammelwerk: „Die Mikroorganismen." Leipzig 1896.
v. Lingelsheim, Ätiologie und Therapie der Staphylokokkeninfektion. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1900.
Kocher u. *Tavel,* Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten. Basel-Leipzig 1895.
M. Neisser, Ehrlichs Gesammelte Abhandlungen. Berlin, A. Hirschwald, 1904.
Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serum-Therapie. 6. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1909.
Kolle u. *Otto,* Die Differenzierung der Staphylokokken mittelst Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41.
Richet u. *Héricourt,* Comptes rendus de l'acad. d. scienc., 1888, t. 107.
Wright, Lancet, 1902.
Petersen, Über Immunisierung und Serumtherapie bei der Staphylomykose. *Bruns* Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 19, 1897.
Ogston, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 25, 1880.
Passet, Fortschritte der Medizin, 1885.
F. Krause, Fortschritte der Medizin, 1884.
Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886.
Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Wien 1904.
Josef Koch, Über die hämatogene Entstehung der eitrigen Nephritis durch den Staphylokokkus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 1908.
Passet, Untersuchungen über die Ätiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885.
Maas, Die eitrigen Entzündungen der Nierenfettkapsel. Samml. klin. Vortr., Chirurg., VI, 48.
Levaditi, Leukozidin, Aggressin. Handb. d. Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi.* Bd. 1, 1908.
Levaditi, Antileukozidin. Ebenda, Bd. 2, 1909.

23. VORLESUNG.

Maltafieber.

Geschichtliches und Verbreitung. Das Maltafieber, auch Mittelmeerfieber genannt, wurde schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts als eine spezifische Infektionskrankheit von englischen Militärärzten erkannt. Diese stellten bei Soldaten der englischen Truppen in Malta und anderen Mittelmeerhäfen (Gibraltar) fest, daß dieses Fieber, welches früher vielfach für Malaria gehalten war, durch Chinintherapie gar nicht beeinflußt wird. *Bruce* entdeckte bei seinen bakteriologischen Studien den Erreger des Maltafiebers in einem außerordentlich kleinen Kokkus, als er Stückchen von der Milz eines an Maltafieber verstorbenen Soldaten auf Agar aussäte. Seitdem ist in Leichen und im Blute Maltafieberkranker in den verschiedensten Ländern der „Micrococcus melitensis“ gefunden worden. *Wright* machte 1897 die Beobachtung, daß im Blutserum von Menschen, die an Maltafieber leiden oder gelitten haben, spezifische Agglutinine auftreten. Es wurde so nicht nur die ätiologische Bedeutung des Coccus melitensis weiter gestützt, sondern auch die Verwendbarkeit der Serumdiagnostik bei der Erkennung und nachträglichen Feststellung verdächtiger Fälle erwiesen. Durch die Untersuchungen einer seitens der Royal Society in London eingesetzten Kommission wurde weiterhin die geographische Verbreitung der Krankheit teilweise aufgedeckt. Allerdings sind in vielen, namentlich subtropischen Ländern genauere Nachforschungen über das Vorkommen von Maltafieber noch nicht angestellt worden, sodaß man also das gesamte Verbreitungsgebiet noch nicht kennt.

Nach *Eyre* ist in folgenden Orten das Vorkommen von Maltafieber bakteriologisch nachgewiesen:

I. Europa:
- Griechenland: Athen, Kephalonia.
- Italien: Arrica, Benevento, Campobasso, Caserta, Cittanuova, Fermo, Neapel, Padua, Rom, Terano.
- Mittelmeer: Balearen, Korsika, Sardinien, Kreta, Cypern, Malta und Gozo, Sizilien.
- Spanien: Gibraltar.
- Türkei: Konstantinopel, Smyrna.

II. Asien:
- China: Hongkong.
- Indien: Agua, Allahabad, Assam, Bombay, Kalkutta, Choabattea, Delhi, Lucknow, Mian Mir, Nowshera, Secunderabad, Simla, Subathu, Swat Tal.
- Palästina: Jerusalem.

III. Afrika: Nord-Afrika: Aden, Alexandrien, Algier, Kairo, Cape, Bon, Gouletta, Massowah, Port Said, Suakim, Tunis.
Süd-Afrika: Kimberley, Zanzibar, Orange-Fluß-Kolonie, Philippolis.

IV. Amerika: Nord-Amerika: Mississippi-Tal.
Süd-Amerika: Venezuela, Brasilien, Montevideo.
West-Indien: Kuba, Puerto Rico.

Kanarische Inseln.

Philippinen.

Klinische Erscheinungen.

Die Krankheit setzt meist nach einer Inkubationszeit von 5—14 Tagen und nach Prodromalerscheinungen, die in Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitmangel und Erbrechen bestehen, akut mit Schüttelfrost ein. Der Fiebertypus ist der einer Kontinua mit morgendlichen Remissionen oder Intermissionen. Charakteristisch ist, daß der Temperaturabfall jedesmal von profusesten Schweißausbrüchen begleitet ist. Der Puls ist sehr frequent und gespannt. Nach 1—3 Wochen pflegt die erste Attacke der Infektion abzuklingen. Die Temperatur wird dauernd normal oder ist nur wenig erhöht. Nach einigen Tagen oder Wochen stellt sich ein Rezidiv ein, wobei die Fieberkurve derjenigen bei gewissen Malariaformen (Quotidiana oder Tropica) ähneln kann. Die Rezidive können sich mit fieberfreien Perioden von 1—2 Wochen über 5—6 Monate hinziehen.

Bei der subakuten Form des Maltafiebers ist der Beginn schleichend. Es bestehen nervöse Erscheinungen und ein von Tag zu Tag zunehmendes Fieber, das im Lauf einiger Wochen langsam wieder abfällt. Gerade diese Form der Fieberbewegung hat früher die Ärzte dazu geführt, das Maltafieber mit Typhus zu verwechseln. Wie bei jeder Infektionskrankheit kommen auch beim Maltafieber leichte Erkrankungen vor.

Objektiv läßt sich an dem Kranken Milzvergrößerung nachweisen. Auch die Leberdämpfung pflegt verbreitert zu sein. Es besteht meist Verstopfung, nur in den ersten Krankheitstagen pflegt Durchfall vorhanden zu sein. In den schweren und tödlich verlaufenden Fällen wird ein typhöser Zustand beobachtet. Die langdauernden hohen Fieberattacken sind der Ausdruck einer schweren Infektion, bei der Appetit und Ernährung sehr darniederliegen, und führen Anämie und Abmagerung herbei. Es stellen sich auch vielfach Nachkrankheiten oder Komplikationen ein, wodurch infolge der Erschöpfung ein rascher Kräfteverfall herbeigeführt wird. Aber auch der erste akute Anfall endigt nicht selten unter dem Bilde des typhösen Koma mit dem Tode. Als subjektive Symptome sind vor allem heftige neuralgische oder rheumatische Schmerzen als Folge von Neuritis zu erwähnen. Diese Schmerzanfälle quälen die Kranken sehr und bleiben häufig noch lange Zeit nach dem Überstehen der Krankheit zurück.

Obduktionsbefund.

Die Mortalitätsziffern des Maltafiebers sind niedrig. Bei der Obduktion finden sich eigentlich nur an Milz und Leber konstant stärkere Veränderungen. Die Milz ist vergrößert und von auffallend weicher Konsistenz. Auf dem Durchschnitt erscheint die stark gerötete Pulpa fast zerfließend. Die Leber ist gleichfalls größer als normal, von weicher Beschaffenheit und hyperämisch. Es besteht parenchymatöse Degeneration. Am Darme sind Geschwüre in der Regel nicht nachweisbar, doch können an den hyperämischen Abschnitten hämorrhagische Stellen gefunden werden. Die Mesenterialdrüsen sind meist vergrößert. Im Blut

und in den inneren Organen ist der Erreger konstant in mehr oder weniger großen Mengen nachweisbar.

Micrococcus melitensis. Morphologie und Biologie.

Der Micrococcus melitensis ist außerordentlich klein und von elliptischer Gestalt. Der größere Durchmesser beträgt etwa 0·33 μ. Man kann oft im Zweifel sein, ob man Kugelbakterien oder Stäbchen vor sich hat. Die Maltakokken haben keine Geißeln, sind unbeweglich und nach *Gram* nicht färbbar (Taf. **32**, *Fig. 2*). Sie wachsen auf künstlichen Nährböden spärlich und langsam und neigen dabei zur Bildung von Involutionsformen; Kettenbildung wird nicht beobachtet. Auf Agar entstehen kleine zarte Kolonien, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren (Taf. **32**, *Fig. 1*); erst nach 8 Tagen erreichen sie einen Durchmesser von 2 *mm* und lassen dann ein Zentrum erkennen, das sich vom rosettenförmigen Rand deutlich abhebt. Bei niedrigen Temperaturen wachsen die Kokken außerordentlich langsam. Gelatine wird nicht verflüssigt. In Bouillon findet nur geringe Vermehrung statt, erst nach 5—8 Tagen tritt eine leichte Trübung des Mediums ein. Die Kulturen bleiben bei niedriger Temperatur, vor Licht geschützt, viele Monate lebensfähig.

Resistenz.

Gegenüber äußeren Schädlichkeiten zeigt der Maltakokkus keine erhebliche Resistenz. So tötet direktes Sonnenlicht die Kulturen rasch ab, Erwärmung auf 55° C vernichtet sie in 1 Stunde, 1proz. Phenollösung nach *Eyre* in 15 Minuten. Dagegen wird Austrocknung sehr lange, oft Monate hindurch überstanden.

Tierpathogenität.

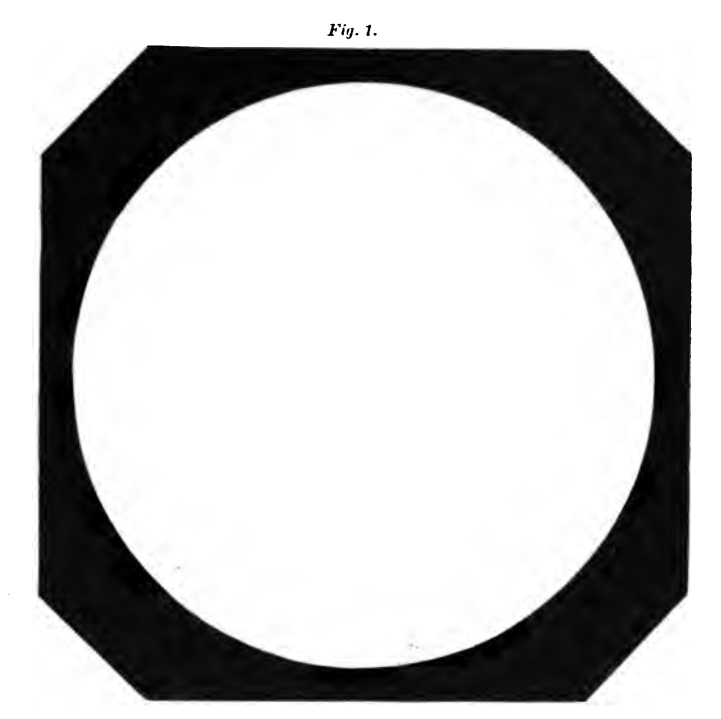
Affen sind sowohl bei subkutaner Injektion, wie von den Schleimhäuten aus sehr empfänglich für die experimentelle Infektion, in deren Folge eine mehrmonatige, oft zum Tode führende Erkrankung einsetzt. Der Verlauf der Krankheit, die Fieberattacken und die sonstigen Symptome haben große Ähnlichkeit mit den beim Menschen beobachteten. Wenn die Affen der Infektion erliegen, finden sich die Kokken in großer Menge in den inneren Organen, vor allem in der vergrößerten Milz und im Blut.

Nach *Eyre* lassen sich auch Meerschweinchen und Kaninchen, nicht dagegen Ratten und Mäuse mit dem Kokkus infizieren. Bei Meerschweinchen entsteht namentlich bei intravenöser Einverleibung der Erreger eine subakute oder chronische, oft zum Tode führende Allgemeininfektion. Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß auch Ziegen experimentell, und zwar auch durch Verfütterung von Kulturen des Kokkus, infiziert werden können, ohne daß sich klinisch etwas Krankhaftes nachweisen ließe. Die Kokken werden dann längere Zeit hindurch mit der Milch ausgeschieden.

Diagnose.

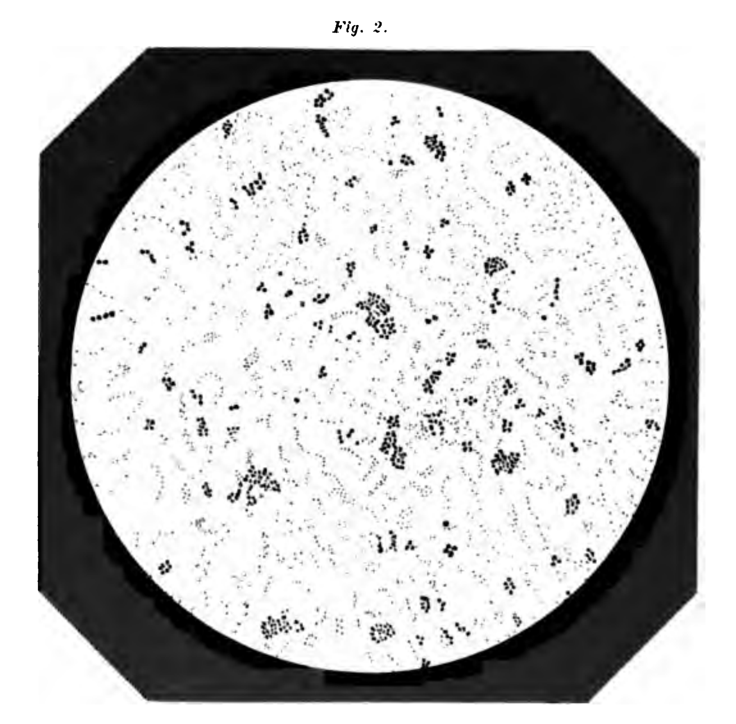
Die Diagnose des Maltafiebers kann mit Sicherheit nur durch Heranziehung der bakteriologischen Methoden erbracht werden. Zwar wird sich bei Patienten, die in infizierten Gegenden leben, auch durch die klinische Beobachtung in vielen Fällen, wenn sie typisch verlaufen, — durch Ausschluß von Malaria, wenn nämlich Chinin wirkungslos bleibt, und von Abdominaltyphus und Sepsis — die Diagnose Maltafieber mit großer Wahrscheinlichkeit stellen lassen. Der Nachweis des Kokkus wird am besten durch die Aussaat größerer Mengen Blut auf die Oberfläche von Agarplatten erbracht. Gleich gute Resultate liefert die Milzpunktion. Die so erzielten Kulturen müssen mittelst Agglutination identifiziert werden. Da die Kokken indessen im Blute des Kranken keineswegs immer in großer Menge vorhanden sind, so wird das Auffinden häufig mißlingen. Durch mikroskopische Präparate allein ist der

Fig. 1.



Kolonien des Maltafieberkokkus auf Agar.

Fig. 2.



Ausstrichpräparat von Maltafieberkokken und Staphylokokken.
Färbung nach *Gram*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Nachweis der Kokken nicht zu erbringen. Größere diagnostische Sicherheit als die Züchtungsverfahren bietet die Agglutinationsprüfung. Im Laufe der Krankheit tritt beim Menschen wie bei den empfänglichen Tierarten, namentlich den Affen, eine spezifisch erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Serums für diese Kokkenart auf. Da jedoch das normale Serum mancher Menschen nicht unerhebliche Agglutinationskraft für die Erreger des Maltafiebers hat, so ist ein positives Resultat nur dann für Maltafieber beweisend, wenn mittelst der quantitativen Methode ein hoher Titer, der mindestens mehr als 1 : 100 betragen muß, festgestellt wird. Zur Agglutinationsprobe werden 3tägige Agarkulturen benutzt.

Künstlich lassen sich Agglutinine in erheblichen Konzentrationen bei Tieren durch geeignete Vorbehandlung erzeugen. Solches hochwertig agglutinierende Serum kann zur Differentialdiagnose bzw. Identifizierung verdächtiger Kokkenkulturen benutzt werden. Künstliches Immunserum ist auch zur Behandlung von Menschen und Affen empfohlen worden. Namentlich *Wright* will gute therapeutische Effekte des Serums gesehen haben, es soll ein rascher Fieberabfall nach der Serumeinspritzung eingetreten sein. Ehe man ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert des Serums fällt, müssen jedenfalls noch weitere Erfahrungen abgewartet werden.

Epidemiologie.

Die Epidemiologie des Maltafiebers ist durch eine britische Kommission, die auf Malta eingehende Forschungen angestellt hat, weiter geklärt worden. Namentlich ist durch die Feststellung, daß der Micrococcus melitensis in der Milch von 10% der Maltaziegen vorkommt, und daß ferner die Mehrzahl der Erkrankten ungekochte Ziegenmilch genossen hat, einiges Licht auf die Infektionsquelle dieser Krankheit geworfen worden. Die Eintrittspforte für den Erreger wäre demnach der Verdauungstraktus, eine Auffassung, die mit den an Affen und Ziegen experimentell gemachten Beobachtungen sehr gut übereinstimmt. Auch durch Wunden der äußeren Haut kann, wie durch Laboratoriumsversuche festgestellt ist, die Infektion erfolgen. Die auf den genannten Erfahrungen aufgebaute und von *David Bruce* in Malta durchgeführte Prophylaxe hat die Annahme der Verbreitung des Infektionsstoffes durch Ziegen in jeder Richtung gestützt. Seit der Genuß roher Ziegenmilch und des häufig infizierten Ziegenkäses den Soldaten der englischen Garnison in Malta verboten ist, ist die Morbiditätsziffer an Maltafieber um 80% gesunken, während unter der Zivilbevölkerung, die diese Vorbeugungsmaßregeln nicht beachtet, die Krankheit unvermindert weiter herrscht.

Viele Bakteriologen haben sich bei Versuchen mit Maltafieberkokken an Tieren angesteckt. Es ist deshalb für alle Experimentatoren beim Arbeiten mit den Kulturen äußerste Vorsicht geboten.

Literatur.

Bruce, Note on the discovery of a microorganism in Malta fever. The Practitioner, Sept. 1887.
Durham, Ätiologie des Fiebers von Malta. Hyg. Rundschau, 1898, Nr. 15.
Wright u. *Lamb,* Lancet, 1894, Vol. 2.
Strong u. *Musgrave,* The concurrence of Malta fever in Manila. Philadelphia Medical Journal, 1900.
Babes, Maltafieber. Handbuch d. pathog. Mikroorgan. von *Kolle* u. *Wassermann,* Bd. 3, 1903.
Eyre, Maltafieber. Ebenda. Ergänzungsband 1, 1907.

24. VORLESUNG.

Meningitis cerebrospinalis epidemica (übertragbare Genickstarre).

Geschichtliches.

Die Genickstarre ist zwar erst seit dem Jahre 1805 als spezifische epidemische Infektionskrankheit erkannt und beschrieben worden, aber sicher, wie die meisten Infektionskrankheiten, schon sehr alt. Darauf deuten wenigstens Angaben in den Werken von *Arethaeus* und *Paulus von Ägina* hin, die vermuten lassen, daß die Krankheit bereits im 1. und 2. bzw. 7. Jahrhundert n. Chr. in Italien geherrscht hat. Die Genickstarre trat um das Jahr 1805 in Europa und Amerika in Form einer größeren Epidemie auf, die, wie der medizinische Historiograph *Hirsch* angibt, bis zum Jahre 1830 währte. Nach einigen Jahren der Ruhe begann eine neue Ausbreitung von 1835—1850. Wenn wir den Ausführungen von *Hirsch* folgen, so haben wir in der dritten Periode der epidemischen Ausbreitung der Genickstarre von 1854—1875 bei weitem den heftigsten Ausbruch und die größte Verbreitung der Seuche zu verzeichnen. In der vierten Periode, die von 1875 ab zu rechnen ist, kam die Krankheit nie recht zum Erlöschen, trat aber meist in sporadischen Fällen auf, wie sie sich auch zwischen den genannten Perioden stets vereinzelt gefunden haben. Nicht selten kam im Anschluß an sporadische Erkrankungen ein gehäuftes Auftreten von Genickstarre in bestimmten Gebieten oder Örtlichkeiten vor. In Deutschland kam es 1863 zu Massenerkrankungen in Oberschlesien, 1855 wurde eine größere Verbreitung in der Rheinprovinz beobachtet; in New-York, Boston, St. Louis und anderen größeren Städten Amerikas entstanden verschiedentlich kleinere oder größere Epidemien. Mit besonderer Heftigkeit wütete im Winter 1904/05 bis spät in das Frühjahr 1905 hinein die Genickstarre im oberschlesischen Industriebezirk und in den angrenzenden Teilen von Galizien und Russisch-Polen. Allein auf preußischem Gebiet sind damals nach den Mitteilungen von *Kirchner* annähernd 3000 Erkrankungen mit fast 2000 Todesfällen zu verzeichnen gewesen. Im Winter 1906/07 ist die Genickstarre in England und namentlich in Schottland und Irland in vielen Städten epidemisch aufgetreten und hat viele Opfer gefordert, da die Mortalität auffallend hoch war. Im westlichen Deutschland ist seit Ende 1906 eine starke Ausbreitung und Einnistung des Infektionsstoffes, namentlich in den Industriezentren, zu verzeichnen und im Jahre 1908 und 1909 kam es in Frankreich, im Winter 1910/11 in Griechenland zu starker Verbreitung der Genickstarre. Das Studium dieser letzten Epidemien, namentlich der-

jenigen in Oberschlesien und im westlichen Deutschland, hat nicht nur die Erkenntnis wichtiger epidemiologischer und klinischer Tatsachen zur Folge gehabt, sondern auch die Entscheidung der bisher immer noch strittigen Frage ermöglicht, ob der Diplococcus intracellularis meningitidis der Erreger der Seuche ist. Die außerordentlich zahlreichen, namentlich durch die Arbeiten *v. Lingelsheims* in Beuthen und vieler anderer Autoren festgestellten positiven Befunde, sowie die ausgedehnten von *Ruge, Kutscher* u. a. ausgeführten Kontrolluntersuchungen haben einerseits das regelmäßige Vorkommen des Meningokokkus in der Zerebrospinalflüssigkeit von Genickstarrekranken und in der Nasenhöhle bei Menschen aus ihrer Umgebung, andrerseits das Fehlen dieser Kokkenart bei gesunden Menschen, die der Infektion nicht ausgesetzt sein konnten, sowie der an Meningitis nicht epidemischer Natur Erkrankten und Gestorbenen erwiesen.

Von einigen Forschern war behauptet worden, daß auch Pneumokokken und Streptokokken epidemische Genickstarre hervorrufen könnten. So wenig daran gezweifelt werden kann, daß die genannten Kokkenarten allein, primär oder sekundär, im Anschlusse an Otitis media, Sepsis usw., Meningitis hervorrufen können, so sicher sind sie nicht Erreger der übertragbaren Genickstarre. Es können allerdings gelegentlich auch einmal gehäufte Fälle von Pneumokokken-Meningitis vorkommen, wie es gelegentlich zu einer Anhäufung von Pneumonien oder Pneumokokken-Anginen kommt.

Der Meningokokkus. Morphologie.

Der Diplococcus intracellularis meningitidis oder, wie er kürzer und ebenso prägnant bezeichnet wird, der Meningokokkus, wurde zuerst im Jahre 1887 von *Weichselbaum* gesehen, der ihn bei 6 sporadischen Fällen von Meningitis fand. Später gelang es *Jaeger* bei einer Meningitisepidemie, die sich unter Rekruten der Stuttgarter Garnison ausbreitete, den gleichen Kokkus wiederzufinden und damit den Nachweis zu führen, daß der von *Weichselbaum* bei sporadischen Fällen von Meningitis gefundene Diplococcus intracellularis der Erreger auch der epidemischen Genickstarre ist. Die Beschreibung der von *Jaeger* während dieser Epidemie reingezüchteten Kokken weicht in verschiedenen Punkten, namentlich bezüglich der Färbbarkeit nach *Gram,* von derjenigen wesentlich ab, die *Weichselbaum* gab und die auch durch die Untersuchungen der neueren Zeit als durchaus richtig anerkannt wurde. Man neigt daher heute zu der Ansicht, daß *Jaeger* in seinen Kulturen nicht immer den echten Meningokokkus in den Händen gehabt, sondern vielfach auch den grampositiven Diplococcus crassus (s. S. 378) reingezüchtet und als Meningokokkus angesprochen hat.

Der Meningokokkus weist nach vielen Richtungen hin Ähnlichkeit mit dem Gonokokkus auf. Sowohl in Ausstrichpräparaten aus Lumbalsekret wie auch in Kulturen findet er sich meist in Paaren angeordnet (Taf. **33**, *Fig. 1*), die sich häufig zu Gruppen von zwei Paaren vereinigen, so Tetraden bildend. Die Größe der einzelnen Kokken ist stets sehr verschieden. Neben dem gewöhnlichen Typus finden sich stets kleine Formen und konstant auch sog. Riesenkokken, die oft 5- bis 6mal größer sind als die gewöhnlichen Kokken und unscharfe Umrisse aufweisen. Diese Variabilität der Form gibt ein besonders charakteristisches Bild. Die Meningokokken färben sich leicht mit allen basischen Anilinfarben, doch ist die Färbbarkeit der einzelnen Kokken in der

Regel keine gleichmäßige. Manche Exemplare färben sich intensiv, andere unter denselben Bedingungen fast gar nicht (Taf. **33**, *Fig. 2*). Es handelt sich bei den schlecht färbbaren Exemplaren ebenso wie bei den gequollenen, den sog. Riesenformen, höchstwahrscheinlich um abgestorbene Kokken oder Degenerationsformen.

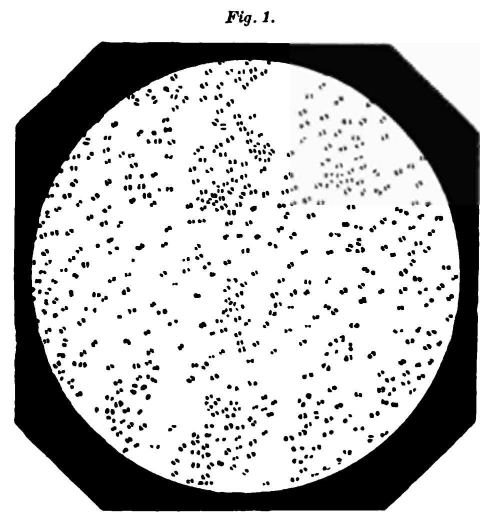
Der *Gram*schen Färbung sind die Meningokokken nicht zugänglich. Man findet in Lehrbüchern zuweilen noch die Angabe, daß die Meningokokken sich nach *Gram* färbten. Diese Angabe ist ebenso unrichtig wie diejenige von einem unsicheren Verhalten gegenüber der *Gram*schen Methode. Die Meningokokken entfärben sich vielmehr außerordentlich leicht bei Anwendung des *Gram*schen Verfahrens. Vereinzelte nicht entfärbte Exemplare finden sich zuweilen an dicken Stellen der Präparate. Das findet man aber auch bei anderen gramnegativen Bakterien fast in jedem Präparat. Die Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen.



Kulturelles Verhalten.

Ihre Züchtung gelingt am besten bei Bruttemperatur; unterhalb von 25° und oberhalb von 42° C findet ein Wachstum nicht statt. Die Meningokokken wachsen aërob und vermehren sich bei Abwesenheit von Sauerstoff gar nicht. Die Reaktion der Nährböden ist am besten schwach alkalisch zu wählen. Auf gewöhnlichem Agar wächst der Meningokokkus bei direkter Züchtung aus dem erkrankten Organismus in der Regel gar nicht, günstigstenfalls ist das Wachstum nur sehr spärlich und nicht charakteristisch. Üppige Kulturen erhält man nur dann, wenn der Nährboden nicht erhitztes tierisches oder noch besser menschliches Eiweiß, z. B. Blut oder Serum, enthält. Besonders gut und charakteristisch pflegen die Meningokokken sich auf Aszitesagar (s. Anhang) oder Menschenplazenta-Rinderserum-Agar zu entwickeln. Zur Fortzüchtung eignet sich auch das *Löffler*sche Blutserum. Nach mehrmaligen Umzüchtungen auf Nährböden mit nativem Eiweiß gelingt eine Züchtung einzelner Stämme auch auf gewöhnlichem Agar, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Auch unter diesen Umständen pflegt nach der ersten Übertragung der Meningokokken von der Aszitesagarkultur auf den gewöhnlichen Agar das Wachstum nur sehr spärlich zu sein; eine Reihe von Kulturen geht gar nicht an. In der Regel zeigen sich nach 24 Stunden nur in einem Teile der beimpften Agarröhrchen eine oder mehrere Kolonien. Impft man nun von einer auf Agar gewachsenen Kolonie von neuem ab, so erhält man alsdann nach 24 Stunden fast immer eine üppige Kultur, die man unter Einhaltung von gewissen Vorsichtsmaßregeln in einzelnen Fällen lange fortzüchten kann. Die Meningokokkenkulturen müssen sorgfältig vor der Einwirkung des Lichtes behütet werden und dürfen nur möglichst kurze Zeit außerhalb des genau zwischen 36° und 37° eingestellten Brutschrankes verweilen. Für die erste Züchtung aus dem menschlichen Körper ist es notwendig, erstarrtes Serum, Serumagar, oder noch besser Plazentaagar oder mit menschlicher Aszites-, Hydrozelen-, Ovarialzysten- etc. -Flüssigkeit oder mit Pleuraexsudat gemischten Agar zu verwenden. Auf diesen letzteren Nährböden wachsen die Meningokokken in Form von glasig durchscheinenden Kolonien, die in ihrem Aussehen lebhaft an Vibrionenkolonien erinnern. Die Kolonien haben nach 24 Stunden einen Durchmesser von 2—3 *mm*, nach 48 Stunden von 3—4 *mm*. Sie zeigen am zweiten Tage ein leicht erhabenes Zentrum, das von einem flacheren,

Fig. 1.

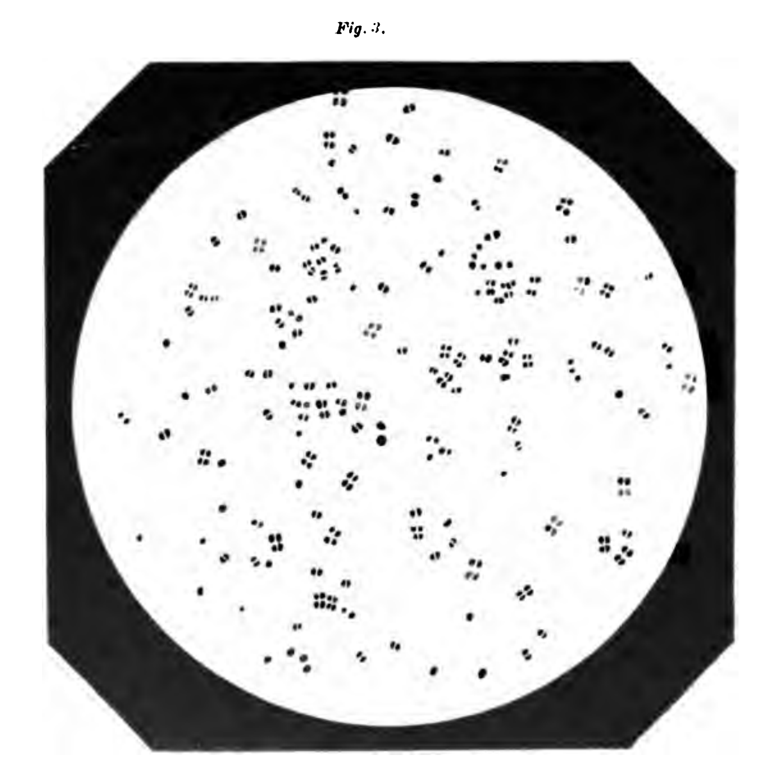


Reinkultur des Meningokokkus. Überwiegen der Semmelformen.

Fig. 2.

Reinkultur des Meningokokkus. Verschiedenheit der Kokken in Form und Färbbarkeit.

Fig. 3.



Meningokokken im Ausstrichpräparat aus Bodensatz zentrifugierter Lumbalflüssigkeit. Starke Vergrößerung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

glatten oder leicht welligen Rande umgeben wird. Sie lassen sich leicht abstechen und in Kochsalzlösung gleichmäßig verreiben, was bei den auf Löfflerserum gewachsenen Kolonien, die zudem meist kleiner und stärker gewölbt sind, nicht immer der Fall ist. Ein Zusatz von 2 bis 5 % Traubenzucker zum Nährboden befördert das Wachstum, Glyzerin ist nicht wachstumfördernd. Auf Blutagar wachsen die Meningokokken ähnlich wie die Gonokokken. Auf Gelatine ist schon deshalb, weil diese bei niedriger Temperatur gehalten werden muß, ein Wachstum nicht zu erzielen. In Peptonwasser und gewöhnlicher Bouillon findet nur eine kümmerliche Vermehrung der Kokken statt. Setzt man aber diesen Nährböden defibriniertes Blut, am besten in nativer Form, zu, so tritt in der Regel ein recht üppiges Wachstum ein, das meist an der Oberfläche der Flüssigkeit zur Bildung eines Häutchens führt. In diesen flüssigen Medien gelingt die Kultur allerdings nicht bei allen Stämmen sofort, manche Kulturen müssen erst allmählich an das Wachstum in ihnen gewöhnt werden. Aszitesbouillon (1:3) gibt von den flüssigen Nährböden wohl die besten Resultate. Auf Kartoffeln und in Milch ist einigen Autoren eine Züchtung gelungen. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht.

Resistenz.

Die Meningokokken haben auf künstlichen Nährböden eine verhältnismäßig geringe Lebensfähigkeit, namentlich die in erster Generation aus dem kranken Menschen gezüchteten Kulturen lassen sich schlecht fortpflanzen, oft sind sie schon nach 1—2 Tagen abgestorben. Kulturen, die häufiger überimpft sind und sich also an die künstlichen Nährböden bis zu einem gewissen Grade gewöhnt haben, weisen meist eine längere Lebensfähigkeit auf. Es gibt aber kaum andere, auf künstlichen Nährböden wachsende Mikroorganismen, bei denen die Schwierigkeiten der Fortzüchtung so groß sind, wie bei den Meningokokken. Ohne daß ein Grund aufzufinden wäre, büßen mitunter auch Kulturen, die bereits lange Zeit fortgezüchtet sind, plötzlich ihr Wachstum ein, selbst wenn alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet wurden. In angetrocknetem Zustande verlieren sie außerordentlich rasch ihre Entwicklungsfähigkeit. Erhitzung auf höhere Temperaturen (56° C), diffuses Tageslicht, Sonnenlicht, Desinfektionsmittel in geringen Konzentrationen töten die Meningokokken in außerordentlich kurzer Zeit ab oder schädigen sie so, daß sie sich auf künstlichen Nährböden nicht mehr entwickeln. Wir müssen demnach die Meningokokken als sehr empfindliche Mikroorganismen betrachten, die außerhalb des menschlichen Körpers weder einer nennenswerten Vermehrung, noch einer länger dauernden Konservierung fähig sind.

Giftbildung.

Die Frage nach der Giftbildung des Meningokokkus ist bisher nicht völlig spruchreif und muß durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden. Daß die Leibessubstanz dieses Mikroorganismus Endotoxine enthält, geht aus seinen Wirkungen im Tierversuch und auch im kranken Menschen mit Sicherheit hervor. Lösliche Toxine werden aber in nennenswerten Mengen anscheinend nicht gebildet.

Tierpathogenität.

Die Tierpathogenität des Genickstarreerregers ist außerordentlich gering. Spontane Infektionen durch Meningokokken sind bei Tieren noch nie beobachtet worden. Die epidemische Genickstarre ist eine spontan ausschließlich beim Menschen vorkommende Erkrankung. Die meisten Versuchstiere sind auch für die experimentelle Infektion mit

Meningokokken, die direkt aus dem kranken Menschen gezüchtet sind, fast völlig refraktär. Von den kleinen Laboratoriumstieren sind die Meerschweinchen noch die empfänglichsten. Namentlich junge Meerschweinchen lassen sich durch Einführung von Kulturmengen in die Pleura- oder Peritonealhöhle tödlich infizieren. Aber auch bei Versuchen an dieser Tierart kommen starke Schwankungen in der Virulenz der Kulturen und der Empfänglichkeit der einzelnen Tiere in Betracht. Es fehlt bis jetzt noch an Methoden, die Infektion so zu gestalten, daß sie bei jedem Meerschweinchen von bestimmter Körpergröße und bei einer bestimmten Dosis der Kulturmasse tödlich endet. Einige Forscher wollen Ziegen und Affen durch Einführung der Meningokokken in den Subduralraum oder den Rückenmarkssack tödlich infiziert und eine der menschlichen Genickstarre gleiche Erkrankung erzielt haben. Diese Versuche bedürfen jedoch noch der Bestätigung. Dagegen wurde durch *Ruppel* in dem Laboratorium der Höchster Farbwerke und von *Diehl* im Berner Institut für Infektionskrankheiten festgestellt, daß die langdauernde Züchtung der Meningokokken auf Bouillon, der natives Tierblut zugesetzt ist, zur Erhöhung der Virulenz für Mäuse führt. Solche gewissermaßen gegen Tierblut immunisierte — „fest" gewordene — Stämme töten Mäuse bei intraperitonealer Injektion in einer Dosis von $^1/_{10}$, ja $^1/_{20}$ Öse innerhalb 24 Stunden. Die Kokken vermehren sich nicht nur in der Bauchhöhlenflüssigkeit, sondern dringen auch in das Blut und die inneren Organe der Mäuse ein; innerhalb der Bauchhöhle findet man sie vielfach in Eiterzellen eingeschlossen. Aber die so für Mäuse virulenter gemachten Kulturen verlieren ihre Virulenz unter Umständen rasch wieder; auch gelingt es nicht, allen Meningokokkenstämmen diese besondere Infektiosität für Mäuse zu verleihen. Stämme, die eine ähnliche Virulenz für Mäuse wie hochvirulente Streptokokkenkulturen besitzen und in Dosen von $^1/_{100000}$ Öse diese Tiere töten, wie *Ruppel* behauptet hatte, gibt es nicht. In den Kadavern der Tiere sterben die Kokken sehr schnell ab.

Agglutination.

Zur sicheren Identifizierung der Meningokokken leistet neben den morphologischen und kulturell-biologischen Prüfungen die Bestimmung der Agglutinabilität gute Dienste. Hochwertig agglutinierendes Serum läßt sich an Pferden und Kaninchen durch intravenöse Injektion von abgetöteten Meningokokkenkulturen erzeugen. Die Ergebnisse des Agglutinationsversuches sind nach 24stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank zu prüfen. Nach *Kutschers* Untersuchungen tritt bei manchen schwer agglutinablen Stämmen eine positive Reaktion sogar erst dann ein, wenn die Röhrchen 24 Stunden lang bei 50—55° C gehalten werden. Mit dem Vorkommen derartig schwer agglutinabler Stämme muß man in der Praxis gerade bei den Meningokokken rechnen. Die Unterschiede in der Agglutinabilität der einzelnen Kulturen sind meist größer als die der morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften. Sie treten zudem hier viel häufiger in Erscheinung als bei anderen spezifischen Bakterien. Kontrollproben mit Normalserum derselben Tierart, von der das spezifisch agglutinierende Serum stammt, sind deshalb besonders wichtig, weil einige den Meningokokken nahestehende Bakterienarten schon durch normales Pferde- oder Kaninchenserum zusammengeballt werden. In 3 Wochen alten Bouillonkulturen der Meningokokken lassen sich durch spezifisches Meningokokkusserum Präzipitate

erzeugen. Diese spezifischen präzipitablen Substanzen sind von *Bruckner, Christeanu* und *Dopter* zur Differenzierung und Identifizierung der Kokken benutzt worden und bieten also eine Ergänzung der Agglutinationsreaktion.

Klinische Symptome der Genickstarre.

Die Dauer der Inkubationszeit ist bei der übertragbaren Genickstarre wechselnd. Sie kann sehr kurz sein. Vom Moment des Eindringens der Kokken in die Gewebe, womit vereinzelt auch die Prodrome,

Fig. 47.



Genickstarre, 3. Krankheitstag (Blutungen am Oberschenkel und am Halse). Nach *Busse*.

bestehend in Gliederschmerzen, Kopfweh, Erbrechen, Abgeschlagenheitsgefühl, beginnen, bis zum vollen Ausbruch der Krankheit vergehen nach den Beobachtungen von *Altmann* meistens 2—3 Tage, nach *Busse* 4 Tage. Die klinischen Symptome der epidemischen Genickstarre haben vieles mit den Kennzeichen gemeinsam, die sich auch bei anderen Erkran-

Fig. 48.



Stadium hydrocephalicum der Genickstarre (8. Krankheitswoche). Nach *Busse*.

kungen der Gehirnhäute, z. B. bei der tuberkulösen Meningitis finden. Es gibt verschiedene Formen der Erkrankung, mit allen Abstufungen. Man unterscheidet demgemäß foudroyante, schwere und abortive Fälle. Der Verlauf kann akut, subakut oder gar chronisch sein. Ganz besonders charakteristisch für die genuine Genickstarre sind die foudroyanten Fälle, bei denen innerhalb weniger Tage oder gar Stunden nach Auftreten der ersten Symptome der Tod erfolgt. Man hat diese Form auch als apoplektiforme bezeichnet. Kinder, die eben noch in scheinbar voller Gesundheit spielten, fallen mit einem Aufschrei um,

werden bewußtlos und sterben in 3—4 Stunden unter Krampferscheinungen an Herzschwäche. Es besteht hierbei Fieber und Beschleunigung des kleinen Pulses. Die Augenbindehäute sind injiziert, der Kopf wird nach hinten gehalten. Bei Säuglingen besteht starke Spannung der Fontanellen. Das Fieber bietet aber auch bei den langsamer verlaufenden Fällen, welche die Mehrzahl aller Erkrankungen bilden, im allgemeinen keine typischen Kurven dar, zeigt häufig einen remittierenden Typus, ebenso oft aber auch intermittierende Anfälle. Meist setzt auch in diesen Fällen die Krankheit ohne Prodrome mit hohem Fieber und Schüttelfrost, starker Abgeschlagenheit und Schmerzen in Kopf und Nacken ein. Die Schmerzen haben häufig einen bohrenden Charakter, sodaß die Kranken geradezu vor Schmerz schreien. Häufig besteht starkes Erbrechen. Der Kopf ist nach hinten gezogen, der Nacken steif (Fig. 47). In Haut und Schleimhäuten entstehen mitunter Blutungen. Bei Fortschreiten des Krankheitsprozesses wird der Kopf immer mehr durch die Kontraktur der Nackenmuskulatur nach hinten gebeugt, während die Wirbelsäule durch ausgleichende Wirkung der Rumpf- und Oberschenkelmuskeln sich bauchwärts krümmt. *Altmann* beobachtete viele Kranke, bei denen die Körperlast nur von dem in die Kissen gebohrten Hinterhaupt und den Gesäßknorren getragen wurde. Passive Bewegungen sind sehr schmerzhaft. Sehr konstant findet sich das *Kernig*sche Symptom, eine eigentümliche Flexionskontraktur, bei der die unteren Extremitäten im Hüftgelenk und Kniegelenk leicht gebeugt gehalten werden und die wahrscheinlich zum Teil dadurch bedingt wird, daß bei dieser Stellung eine gewisse Entspannung der Nerven und Nervenwurzeln oder des Duralsackes bewirkt wird. *Netter* und *Heubner* betonen, daß die Nackenstarre auch während der ganzen Dauer der Erkrankung fehlen kann. Die Symptome von seiten des Nervensystems sind wechselnd, wie überhaupt das klinische Bild der Erkrankung sehr mannigfaltig ist. Welche Symptomenkomplexe im einzelnen Falle von seiten des Nervensystems in Erscheinung treten, hängt zum größten Teile von der Ausbreitung des Entzündungsprozesses in den Hirnhäuten und vor allem davon ab, ob der Prozeß sich mehr an der Konkavität oder Konvexität des Gehirns abspielt. Es können Schwindel, Hyperalgesie, tonische und klonische Krämpfe, Muskellähmungen (Strabismus und Ptosis) bestehen. Im allgemeinen sind Muskellähmungen, wie *Netter* hervorhebt, selten, doch sind die Muskelreflexe verändert. Daneben kommen komatöse und Exzitationszustände zur Beobachtung. Mit Giftwirkung auf das Zentralnervensystem steht die starke Abmagerung in Zusammenhang, die als Folgeerscheinung bei vielen Genickstarrefällen sich einstellt. Ebenso ist die häufig beobachtete Polyurie als Vergiftungssymptom aufzufassen.

Ein sehr häufiger Folgezustand der Meningitis ist ein starker Hydrocephalus internus. Nach Ablauf des akuten Prozesses stellt sich oft eine chronische Entzündung der Intima der Ventrikel ein und bedingt ein langsames und unaufhaltsames Siechtum. Mit großer Regelmäßigkeit erfolgt in diesem Stadium eine hochgradige Abmagerung der Kranken, die man nicht mit Unrecht als „Skelettierung“ bezeichnet hat (Fig. 48).

Gelenkaffektionen und Endokarditis können zwar durch die Meningokokken allein verursacht werden, sind meist aber wohl als Folge

von Mischinfektion mit Streptokokken oder Staphylokokken aufzufassen, die sich gelegentlich an dem Krankheitsprozeß als sekundär infizierende Mikroorganismen beteiligen. Die Blutuntersuchung zeigt eine starke neutrophile Leukozytose.

Masern- oder scharlachähnliche Exantheme wurden in verschiedenen Epidemien beobachtet. Wenn Genesung erfolgt, dann bleiben häufig schwere Störungen im Gebiete bestimmter Hirnnerven zurück, die an ihrer Austrittsstelle aus dem Gehirn durch den entzündlichen Prozeß dauernd geschädigt werden; vor allem gefürchtet ist die Entstehung von Taubheit, Verlust der Sprache und Erblindung. Bei vielen Fällen von Genickstarre bestehen starke Entzündungen der Schleimhäute des Nasenrachenraumes und der Nebenhöhlen der Nase. Herpes wird häufig beobachtet.

Die ganz langsam zum Tode führenden Genickstarrefälle teilt *Altmann* in zwei Gruppen ein. Bei der einen breitet sich die Eiterung in der Gehirnsubstanz, in der sich Abszesse bilden, aus, bei der zweiten aber führen die nach Verschwinden der Eiterung im Gehirn, vor allem in den Stirnkammern eintretenden Veränderungen (Hydrocephalus internus) den Tod herbei.

Diagnose.

Wenngleich es bei dem Vorhandensein der geschilderten Symptome, zumal wenn sich mehrere Krankheitsfälle in einem Orte oder einem Hause häufen, meist möglich sein wird, schon aus den klinischen Symptomen die Diagnose „übertragbare Genickstarre“ abzugeben, so ist die Abgrenzung der Krankheit von anderen Meningitisformen, namentlich der tuberkulösen und der durch Streptokokken und Pneumokokken verursachten Form der Gehirnhautentzündung mit Sicherheit nur durch den Nachweis der spezifischen Infektionserreger möglich.

Die diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung der Krankheit sind verschieden, je nachdem es sich um Erhebung von Befunden an der Leiche oder beim kranken Menschen handelt. Um bei der Leiche die Kokken zu finden, wird man sich im allgemeinen mit der Lumbalpunktion nicht begnügen können, weil man zu wenig Flüssigkeit zur Untersuchung erhält. Es wird meist notwendig sein, die Schädelhöhle zu eröffnen.

Diagnose an der Leiche.

Der pathologisch-anatomische Befund zeigt bei Fällen, die schnell zum Tode führten, starke Veränderungen an der Pia mater des Gehirns und Rückenmarks. Die weiche Hirnhaut ist meist sehr blutreich und milchig getrübt, im Subarachnoidealraum findet sich ein seröses oder eitriges, häufig mit Blut gemischtes Exsudat, in dem fibrinöse Flocken schwimmen. In der Regel finden sich die Hauptveränderungen an der Hirnbasis, mitunter dehnt sich aber die Entzündung über die ganze Oberfläche des Gehirns aus bis herunter zum verlängerten Mark und Rückenmark. In den Ventrikeln ist meist reichliche, oft blutige Beimengungen enthaltende Flüssigkeit vorhanden. In foudroyant verlaufenen Fällen fehlen mitunter jegliche makroskopisch nachweisbare Veränderungen am Gehirn. In Fällen, die erst nach mehreren Wochen zum Tode geführt haben, trifft man vorwiegend Residuen der Entzündung, Trübungen und Verdickungen der Hirnhäute und Verwachsungen mit der Dura des Schädels. Auch hier finden sich jedoch häufig noch größere oder kleinere Eiterherde in den Maschen des Subarachnoidealraumes. Daneben entwickelt sich meist ein starker Hydrocephalus internus.

Nach *Westenhöffers* Untersuchungen besteht im Anfangsstadium bei allen Fällen eine durch den spezifischen Erreger verursachte Pharyngitis. Der lymphatische Rachenring ist meist hypertrophisch.

Mikroskopische Präparate, die man aus dem Eiter oder dem Exsudat der Hirnhöhlen anfertigt, zeigen die intrazellulär gelegenen Erreger. Häufig gelingt der Nachweis mit Kokken vollgestopfter Zellen erst, nachdem man viele Präparate durchsucht hat. Bei negativem Befunde kann man nicht ohne weiteres übertragbare Genickstarre ausschließen. Um die Diagnose sicher zu stellen, muß das Kulturverfahren angeschlossen werden, wobei am besten der Bodensatz des zentrifugierten Exsudats zur Aussaat auf Aszitesagar verwendet wird. Auch negative Kulturversuche beweisen nicht, daß Genickstarre auszuschließen ist, denn die Meningokokken gehen nicht nur während des Verlaufes der Krankheit ununterbrochen in der Arachnoideal- und Lumbalflüssigkeit zugrunde, sondern sterben namentlich nach dem Tode des Patienten rasch ab. In Leichen, die älter als 48 Stunden sind, ist es bisher noch nicht gelungen, Meningokokken nachzuweisen, selbst wenn sie zur Zeit des Todes in der Lumbalflüssigkeit in Mengen vorhanden waren. Die Behauptung, daß Meningokokken sich auch außerhalb des Schädels und Rückenmarkkanals, im Blut oder in den inneren Organen des Menschen vermehren, kann als einwandfrei bewiesen bisher nicht gelten. Dagegen ist das Blut zeitweise das Vehikel der Meningokokken; wiederholt und verschiedenen Untersuchern, z. B. *Osler, Marx, Jacobitz, Dieudonné* u. a., ist ihr Nachweis im zirkulierenden Blut der Kranken gelungen.

Diagnose beim Lebenden.

Beim lebenden Menschen ist das wichtigste Untersuchungsmaterial für die bakteriologische Diagnose der mittelst Lumbalpunktion gewonnene Liquor cerebrospinalis. Die von *Quincke* in die ärztliche Technik eingeführte Lumbalpunktion hat bei der Genickstarre nicht nur diagnostischen Wert, sondern besitzt auch therapeutische Effekte. Nach sorgfältiger Reinigung und Desinfektion der Haut wird bei dem Patienten, der sich in sitzender oder liegender Stellung mit stark nach vorn gekrümmter Wirbelsäule befindet, ein mit Mandrin versehener Troikart zwischen den 3. und 4. Lendenwirbel (in der Höhe des oberen Randes der Darmbeinschaufeln) vorsichtig eingeführt. Die Flüssigkeit im Lumbalsack steht, wenn Meningitis vorliegt, meistens unter erhöhtem Druck und muß langsam abgelassen werden. Durch ein Manometer kontrolliert man, daß der Druck nicht zu tief sinkt. Nur selten fließt gar keine Flüssigkeit aus, wenn die Wandungen des Lumbalsackes stark verdickt sind und von der Nadel nicht durchbohrt werden. Für diagnostische Zwecke genügt die Entnahme von 10—20 *ccm*; mehr als 100 *ccm* sollten, wenn auch eine Herabsetzung des intrakraniellen Druckes angestrebt wird, auf einmal nicht abgenommen werden. Die aus der Kanüle ausfließende Flüssigkeit wird in sterilen Zentrifugengläschen aufgefangen und ausgeschleudert. Bei Meningitiskranken ist die Flüssigkeit meistens durch zellige Elemente, vorwiegend polynukleäre Leukozyten, daneben in späteren Stadien der Krankheit Lymphozyten, getrübt. *Netter* weist aber darauf hin, daß zu Beginn der Erkrankung, bei abortiven Formen und nach Ablauf der Meningitis sich häufig klare, meningokokkenhaltige Flüssigkeit im Lumbalsack findet. Aus dem sich bildenden Bodensatz werden Deckglaspräparate hergestellt, die mit gewöhnlichem Methylen-

blau oder noch besser mit eosinsaurem Methylenblau nach *May* (s. Anhang) und nach der *Gram*schen Methode gefärbt werden. Ein Teil des Bodensatzes wird auf frisch bereiteten Aszitesagarplatten ausgestrichen. Für eine zuverlässige bakteriologische Diagnose muß grundsätzlich die kulturelle und biologische Identifizierung der Kokken (Agglutination) verlangt werden, wenngleich häufig schon durch das gefärbte Präparat (Taf. 33, *Fig. 3*) die Diagnose mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ermöglicht wird. Genau wie bei der Leiche spricht ein negativer Befund nicht mit Sicherheit gegen epidemische Genickstarre.

Bei Verdacht auf tuberkulöse Entzündung der Hirnhäute ist auf Tuberkelbazillen zu untersuchen, gegebenenfalls unter Heranziehung des Tierversuches. Bei der Pneumokokkenmeningitis, die zwar nicht als eigentliche Epidemie, aber doch auch gehäuft auftreten kann, pflegen sich die nach *Gram* färbbaren Kokken meist in großer Menge in der Lumbalflüssigkeit zu finden, vielfach in der freien Flüssigkeit, zum Teil auch in Zellen eingeschlossen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Streptokokkenmeningitis. Die Pneumokokken weisen Kapseln auf, die Streptokokken liegen in Ketten.

Feststellung von Keimträgern.

Zur Feststellung von Keimträgern wird das Sekret des Nasenrachenraumes untersucht. Die Entnahme geschieht am zweckmäßigsten derart, daß Drahtsonden von etwa 20 *cm* Länge, die an ihrem Ende mit einem sterilen Wattebausch versehen und leicht umgebogen sind, von der Mundhöhle aus hinter dem Gaumensegel bis zu der Rachentonsille eingeführt werden. Das auf diese Weise gewonnene Sekret wird gleich an Ort und Stelle auf Serien von Aszitesagarplatten ausgestrichen und letztere schleunigst in den Brutschrank verbracht. Eine unnötige Zeitversäumnis kann zum Absterben der etwa vorhandenen empfindlichen Meningokokken führen und somit das Untersuchungsergebnis beeinträchtigen. Die Platten werden nach 24- und nach 48stündiger Bebrütung untersucht. Eine Untersuchung von gefärbten Ausstrichpräparaten aus dem Rachenschleim ist zwecklos, da auch beim Vorhandensein intrazellulär gelegener Doppelkokken, die morphologisch dem Meningokokkus völlig gleichen und auch dem *Gram*schen Verfahren gegenüber sich negativ verhalten, ein sicheres Urteil nicht abgegeben werden kann. Hier ist unbedingt das Kulturverfahren zu fordern. Auch bei der Identifizierung der auf den Platten zur Entwicklung gekommenen verdächtigen Kolonien ist die größte Vorsicht am Platze.

Identifizierung verdächtiger Kulturen.

Es gibt eine ganze Reihe von Bakterien im Rachensekret, die sich dem Meningokokkus sehr ähnlich verhalten. Es ist daher zu verlangen, daß außer dem typischen Aussehen der Kolonien und den früher geschilderten morphologischen und färberischen Eigentümlichkeiten der Kokken die Agglutinationsreaktion mit hochwertig agglutinierendem Meningokokkenserum ein einwandfreies Ergebnis liefert. Als ein weiteres kulturelles Differenzierungsmittel der aus der verdächtigen Kolonie gewonnenen Reinkultur hat sich nach den Untersuchungen *v. Lingelsheims*, die von *Kutscher, Dieudonné* u. a. bestätigt werden konnten, die Prüfung des Vergärungsvermögens gegenüber verschiedenen Zuckerarten erwiesen. Der Meningokokkus vermag nur Maltose und Dex-

trose zu vergären, nicht aber Lävulose, Milchzucker, Galaktose, Rohrzucker.

Die Prüfung geschieht folgendermaßen: Man löst in Reagenzgläsern je 1 *g* der Zuckerarten in 10 *ccm* Lackmuslösung (nach *Kahlbaum*) und sterilisiert diese Lösungen durch 2 Minuten lange Erhitzung im Wasserbade. Nach dem Abkühlen werden jedem Röhrchen 0·5 *ccm* steriler Normalsodalösung (s. Anhang) zugefügt und nun diese Zuckerlösungen getrennt in je einem Kölbchen mit 95 *ccm* flüssigem Aszitesagar gleichmäßig verteilt. Der nunmehr blau gefärbte Agar wird unter entsprechender Signierung zu Platten ausgegossen und in der üblichen Weise oberflächlich mit der zu prüfenden Reinkultur geimpft. Wo eine Vergärung der betreffenden Zuckerart stattfindet, wird der Agar durch die sich bildenden Kolonien rot gefärbt.

Von den dem Meningokokkus sehr nahe stehenden Kokken, die bei der Untersuchung von Rachenschleim differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bieten können, kommen nach *Kutscher* folgende hauptsächlich in Betracht:

1. der Micrococcus catarrhalis, der im Anhang dieses Kapitels besonders besprochen werden soll;

2. der Diplococcus crassus, in dem wir die sogenannte *Jaeger*sche Varietät des Meningokokkus zu sehen haben. Er ist morphologisch (Variabilität der Form und der Färbbarkeit, Tetradenbildung) dem Meningokokkus Weichselbaum oft täuschend ähnlich, verhält sich aber der *Gram*schen Färbung gegenüber in der Mehrzahl seiner Exemplare positiv. Die Kolonien auf Aszitesagar sind kleiner als die des Meningokokkus und kompakter, weißgrau. Auf gewöhnlichem Agar sehr spärliches Wachstum, ähnlich dem des Streptokokkus. Er wächst schon bei 20° C und ist viel weniger empfindlich als der Meningokokkus; in gallensauren Salzen löst sich, wie *Lieberknecht* feststellte, dieser Kokkus im Gegensatz zu den Meningokokken und gramnegativen Kokken nicht auf.

3. der Diplococcus flavus. Es gibt 3 Arten, von denen 2 ein intensiv goldgelbes oder gelbes Pigment bilden. Das Pigment der dritten Art ist nur sehr schwach und wird auf Löfflerserum nach 18—24, auf Aszitesagar dagegen oft erst nach 48—72 Stunden deutlich sichtbar. Es kann somit am ersten Tage dieser Kokkus leicht zu Verwechslungen Veranlassung geben, zumal das Aussehen der Kolonie sonst ebenso wie das morphologische Bild und das färberische Verhalten dem des Meningokokkus ähnlich ist und auch das Vergärungsvermögen (s. u.) im Vergleich zu letzterem nur quantitative Unterschiede aufweist. Hier entscheidet die Agglutinationsprobe, bei der aber besonders zu berücksichtigen ist, daß gerade diese letztgenannte Favusart auch von normalem Pferdeserum meist recht hoch beeinflußt wird;

4. der Micrococcus pharyngis siccus und

5. der Micrococcus cinereus. Beide zeigen grobe und sehr kompakte, trockne Kolonien auf Aszitesagar und sind dadurch leicht vom Meningokokkus zu trennen. Morphologisch und färberisch sind sie ihm aber sehr ähnlich. Tetradenbildung fehlt.

Über das Vergärungsvermögen dieser Arten gibt folgende Übersicht Aufschluß:

	Vergärungsvermögen gegenüber					
	Maltose	Dextrose	Lävulose	Milchzucker	Galaktose	Rohrzucker
Meningokokkus	+	+	0	0	0	0
Micr. catarrh.	0	0	0	0	0	0
Diploc. crassus	+	+	+	+	+	+
Diploc. flavus	+	+	+	0	0	0
„ „ , pigmentarme Art	+ schwach	+ schwach	0	0	0	0
Micr. pharyng. sicc. . . .	+	+	+	0	0	0
Micr. cinereus	0	0	0	0	0	0

Der Diplococcus mucosus, der ebenfalls zur Verwechslung Veranlassung geben könnte, wächst bei Zimmertemperatur in Gelatine und läßt sich dadurch leicht vom Meningokokkus unterscheiden.

Epidemiologie.

Die Ausbreitung der Genickstarre erfolgt bei Beginn einer Epidemie meist schleichend, indem hie und da in einer Stadt oder den Dörfern eines Kreises sporadische Fälle auftreten. So kommt es nach und nach zu einer Ausbreitung des Infektionsstoffes. Oft hört die Seuche nach wenigen Erkrankungen auf, um einige Monate später wieder aufzutreten. Dieses scheinbare Erlöschen und unregelmäßige Aufflackern zeigt, daß für die Verbreitung der Infektion besondere Umstände entscheidend sind, die noch einer näheren Erforschung bedürfen. Wenn wir in den Meningokokken auch zweifellos die Erreger der epidemischen Genickstarre vor uns haben, so ist doch manches in der Pathologie und namentlich in der Epidemiologie dieser Infektionskrankheit noch durch weitere Studien zu klären. Die Erfahrung zeigt uns, daß die epidemische Genickstarre in einigen Epidemien vorwiegend Kinder, namentlich solche bis zum 6. Lebensjahre befällt, in anderen Epidemien aber hauptsächlich jüngere Erwachsene ergreift. Die Krankheit weist zeitliche Schwankungen auf; größere Epidemien kommen meist im Winter und im Frühjahr vor, um mit dem Beginn der wärmeren Witterung wieder aufzuhören. Besonders auffallend ist die örtliche Begrenzung der Genickstarre. Verschiedentlich ist sie auf bestimmte Häuser oder Stadtviertel beschränkt. Mit Vorliebe breitet sie sich aus in Pensionaten, Gefängnissen, Kasernen und dicht bewohnten Gebäudekomplexen. Neben diesen Fällen, die wegen ihres Vorkommens in bestimmten Gebäuden miteinander in Zusammenhang gebracht werden können, kommen stets Erkrankungen an Genickstarre vor, bei denen es trotz sorgfältigster Nachforschungen nicht gelingt, eine Verbindung mit anderen Krankheitsfällen oder -herden ausfindig zu machen. In dicht bevölkerten Häusern, in kinderreichen Familien erkrankt häufig nur ein Mensch oder mehrere Mitglieder einer Familie, diese meist gleichzeitig oder kurz nacheinander, ohne daß es trotz des nahen Zusammenwohnens zu einer Häufung der Fälle kommt. Auch die Schule trägt in der Regel nicht zur Verbreitung der Genickstarre bei. Das ist um so auffälliger, als bei anderen Infektionskrankheiten, die ähnlich wie die Genickstarre vorwiegend jugendliche Personen und Kinder ergreifen, das Zusammensein der Kinder in der Schule förderlich für die Ausbreitung der Infektion ist.

Den Schlüssel zum Verständnis der Genickstarre-Entstehung und des sprungweisen Fortschreitens der Epidemien birgt die Meningokokken-Pharyngitis in sich. Nach den eingehenden Untersuchungen, die während

der letzten großen Epidemien in verschiedenen Gegenden und von verschiedenen Ärzten angestellt wurden, müssen wir annehmen, daß sich die Erreger zunächst in der Nasenrachenhöhle des Menschen ansiedeln und daß solche Meningokokkeninfektionen auf der Höhe der Epidemien, die ja meist in die Wintermonate und den Übergang zum Frühjahr fällt, weit verbreitet sind. Es liegen hier also entsprechende Verhältnisse vor, wie wir sie auch bei Influenzaepidemien und anderen epidemisch auftretenden Frühjahrskatarrhen zu sehen gewohnt sind. Nur bei einem kleinen Teil der Infizierten, namentlich bei Kindern, kommt es zu einer Allgemeininfektion: die Kokken dringen in das Blut und werden mit diesem in die Hirn- und Rückenmarkshäute verschleppt. In diesen Fällen entsteht dann durch die Wucherung der Meningokokken die typische Genickstarre in schwererer oder leichterer Form. Bei der großen Mehrzahl der Infizierten treten aber nur leichte Krankheitserscheinungen wie bei anderen Katarrhen des Nasenrachenraumes auf, oder aber es fehlen nennenswerte Beschwerden vollständig. Die Verbreitung des Infektionsstoffes findet wohl fast stets durch diese frei umhergehenden, nur mit spezifischer Agina oder Schnupfen behafteten Personen oder völlig gesund erscheinende Meningokokkenträger statt, die auch nach Erlöschen der katarrhalischen Erscheinungen die Kokken noch längere oder kürzere Zeit in ihren Nasenrachenraum beherbergen und mit dessen Sekret durch Husten, Niesen, Ausspucken usw. in ihre Umgebung und auf ihre Arbeitsgenossen übertragen. Auf diese Weise werden bei Ortsveränderungen die Genickstarreerreger auch in weit entlegene Häuser oder Gegenden verschleppt und so neue Seuchenbezirke geschaffen *(Busse)* Derartige Kokkenträger finden sich in der näheren Umgebung von Genickstarrekranken in großer Zahl. So fand *Ostermann* unter 24 Mitgliedern von Familien, in denen ein Krankheitsfall vorgekommen war, 17 Kokkenträger. *Dieudonné* und *Haßlauer* wiesen Meningokokken bei 9 Stubenkameraden eines erkrankten Soldaten nach. *Bochalli* fand in einem Infanteriebataillon (485 Mann) in Beuthen, in dem ein einziger Menigitisfall festgestellt war, sogar 42 Kokkenträger, von denen 10 zu den (16) Stubenkameraden und weitere 13 noch zur Kompagnie des Erkrankten gehörten. Besonders erwähnenswert sind an dieser Stelle die Feststellungen von *Bruns* und *Hohn.* Diese Autoren wiesen bei der Untersuchung von 330 Angehörigen Genickstarrekranker 162, also fast 50% Kokkenträger nach. Am häufigsten scheinen die Väter die Keime aufzunehmen: unter 73 Familien waren 3mal bei beiden Eltern und sämtlichen (in einem Falle 5!) Kindern Meningokokken nachweisbar, 6mal nur bei beiden Eltern, 15mal beim Vater allein, 6mal bei der Mutter allein. Im allgemeinen schätzt man heute die Zahl der Kokkenträger auf der Höhe der Epidemien auf das 10—20fache der Krankenzahl. Bei Gesunden hingegen, die zu Meningitisfällen nicht in irgendwelcher Beziehung stehen, fehlt der Meningokokkus, wie durch umfangreiche Untersuchungen von *v. Lingelsheim, Kolle* und *Wassermann, Netter, Bochalli* u. a. erwiesen worden ist. Nur *Kutscher* fand einmal unter 56 Kontrolluntersuchungen 4mal und später (gemeinsam mit *Hübener*) unter 400 Leuten 8mal Meningokokken bei gesunden Soldaten, ohne daß er greifbare Beziehungen zu Krankheitsfällen ermitteln konnte. Zur Behauptung, daß der Meningokokkus ubiquitär vorkommt, liegt kein Grund vor, wohl aber müssen wir annehmen, daß er durch unerkannt gebliebene Kokkenträger oft in unkontrollierbarer Weise ver-

schleppt wird. Auf diese Weise muß auch das Auftreten sporadischer Genickstarrefälle an sonst nicht verseuchten Orten erklärt werden.

Im allgemeinen verschwinden die Meningokokken aus dem Nasenrachenraum von Rekonvaleszenten und Kokkenträgern nach spätestens 3—4 Wochen; nur in seltenen Fällen ist eine längere Persistenz beobachtet worden.

Die Übertragung der Genickstarre erfolgt also durch Kontakt von Mensch zu Mensch. Da der Meningokokkus gegen äußere Schädigungen, namentlich gegen Austrocknung sehr empfindlich ist, geht er in der Außenwelt schnell zugrunde. Es ist also nicht anzunehmen, daß er durch die Luft, den Staub oder durch Gebrauchsgegenstände weithin verbreitet wird. Einwandfreie Untersuchungen, die sein Vorhandensein in der Außenwelt beweisen könnten, liegen bisher nicht vor.

Bezüglich der Entstehung des lokalen Krankheitsprozesses nahm man früher an, daß die Kokken von der Nasenhöhle aus durch die Siebbeinzellen längs der Lymphscheide des Olfaktorius oder von der Rachenmandel aus längs der Karotis in die Gehirnhäute transportiert würden. Auf Grund der neueren Forschungen muß man es jedoch als wahrscheinlicher ansehen, daß die Erreger von dem Nasenrachenraum aus auf dem Umwege der Blutbahn in die Meningen gelangen.

Das sprungweise Auftreten der Genickstarre würde durch das Vorhandensein von gesunden Kokkenträgern hinreichend erklärt werden können. Es bleibt allerdings immer eine auffällige Tatsache, daß Ärzte, Krankenpfleger und andere Personen, die in innige Berührung mit Meningitiskranken kommen, selten oder gar nicht erkranken. Es ist auch durch das Vorkommen von Keimträgern allein nicht verständlich, weshalb durch die Schulen keine starke Ausbreitung der Infektion erfolgt. Die zeitliche Verbreitung der Krankheit, namentlich das Vorwiegen der Erkrankungen während der rauheren Jahreszeit würde bei Annahme der Nase als Eintrittspforte verständlicher, weil mit der Zunahme von Rachenerkrankungen, wie sie im Herbst, Winter und Frühjahr stets erfolgt, auch die Verbreitung und Aufnahme des Infektionsstoffes sich vermehren wird.

Disposition zur Erkrankung.

Beim Zustandekommen der Genickstarreerkrankung spielt die Disposition offenbar eine erhebliche Rolle. Es ist anzunehmen, daß die meisten Menschen verhältnismäßig wenig empfänglich für die Meningokokken sind und daß nur diejenigen, bei denen Erkältung oder andere Infektionskrankheiten und vielleicht auch die lymphatische Konstitution eine besondere allgemeine oder lokale Disposition schaffen, erkranken. Bei Menschen aber, bei denen diese Dispositionsmomente fehlen, oder bei denen eine natürliche starke Unempfänglichkeit vorhanden ist, käme es, obwohl Meningokokken in der Nase vorhanden sind und wuchern, nicht zur Erkrankung. Viele epidemiologische Momente sowie auch die häufigen Erkrankungen bei Kindern, unter denen die lymphatische Konstitution (allgemeine Drüsenschwellungen und starke Vergrößerung der Rachentonsille) weit verbreitet ist, sprechen für die Annahme einer besonderen Disposition. Bei einer den Meningokokken nahestehenden Bakterienart, den Staphylokokken, sind die Einflüsse der Disposition für das Zustandekommen einer Erkrankung ja allgemein anerkannt (Furunkulose bei Diabetikern usw.).

Prophylaxe und Bekämpfung.

Bei diesem Stande der wissenschaftlichen Forschung ist eine zielbewußte Prophylaxe der Krankheit naturgemäß äußerst schwierig. Die Isolierung der Meningitiskranken ist unter allen Umständen durchzuführen, auch die Angehörigen der Erkrankten sind tunlichst abzusondern,

bis eine mehrmalige kulturelle Untersuchung ihres Rachensekrets ergeben hat, daß sie frei von Meningokokken sind. Die Desinfektionsmaßnahmen in den Familien, in denen Fälle von Genickstarre vorgekommen sind, haben sich in erster Linie auf die Leib- und Bettwäsche der Kranken, namentlich Taschentücher, die nächste Umgebung der Betten, Eß- und Trinkgeschirre usw. zu erstrecken. Eine Wohnungsdesinfektion wird in Hinsicht auf die geringe Resistenz des Meningokokkus nur in beschränktem Maße nötig sein und sich auf diejenigen Stellen am Fußboden, an den Wänden und Möbeln beschränken können, die mit Nasenrachenschleim oder Erbrochenem der Kranken in Berührung gekommen sind oder vermutlich verunreinigt werden konnten.

Eine zwangsweise Isolierung der gesunden Kokkenträger ist gesetzlich nicht zulässig und in der Praxis auch nicht durchführbar. Man muß sich daher darauf beschränken, sie über die Gefahren, die sie für andere Menschen bilden, sachgemäß zu belehren und ihnen entsprechende Verhaltungsmaßregeln zu geben. Wenn angängig, sind sie so lange ärztlich zu behandeln, bis ihr Nasenrachensekret frei von Meningokokken befunden wird. Das Publikum ist durch leichtverständliche Aufsätze in den Tageszeitungen oder durch Merkblätter, wie ein solches z. B. in mustergültiger Weise vom preußischen Kultusministerium herausgegeben wurde, über die Verbreitungsweise der Krankheit zu unterrichten und vor dem Verkehr mit Angehörigen von Genickstarrekranken zu warnen. Auf Kinder muß in dieser Beziehung besonders geachtet werden.

Bei denjenigen Kranken oder Gesunden, die Meningokokken in ihrem Nasenrachenraum beherbergen, wird man die auch sonst bei Beseitigung von Schleimhautkatarrhen üblichen Mittel, Schwitzkuren, Dampfbäder usw. anwenden, in der Hoffnung, daß mit dem Nachlassen der Sekretion auch die Meningokokken verschwinden werden. Auch durch Spülungen und Pinselungen mit desinfizierenden Mitteln muß man versuchen, die Nasenhöhle als Infektionsquelle für die Umgebung der betreffenden Menschen auszuschalten. Von verschiedenen Seiten, namentlich von *Netter*, sind Einblasungen von Pyozyanase oder, wie *Vincent* vorschlägt, von Sozojodolpulver zusammen mit agglutinierendem, trockenem Genickstarreserum in den Nasenrachenraum zur Vernichtung der Meningokokken empfohlen worden. Es gelingt auf diese Weise mitunter, die leicht zugänglichen Teile des Rachens und der Nase von den Meningokokken zu befreien. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die Kokken durch eine derartige Behandlungsmethode dauernd bei jedem Infizierten auch aus den Tiefen der mit Nase und Rachen kommunizierenden Höhlen zu beseitigen sind.

Therapie. Was die Therapie der Genickstarre betrifft, so läßt die medikamentöse Behandlung fast stets im Stich. Günstige Erfolge sieht man hier und da von der wiederholten vorsichtigen Ablassung größerer Mengen (etwa 100 *ccm*) des Liquor cerebrospinalis durch Lumbalpunktion nach *Quincke* oder, wenn in späteren Stadien der Krankheit die Ventrikelauslässe nicht mehr funktionieren, von der Punktion der Ventrikel. Aber diese durch Herabsetzung des krankhaft gesteigerten Druckes in der Schädel-Wirbelhöhle und Entfernung einer größeren Anzahl von Meningokokken aus ihr erklärliche Wirkung ist meist nur vorübergehend und vermag in schweren Fällen den tödlichen Ausgang nicht abzuwenden. Im übrigen war man bisher auf eine symptomatische Behandlung angewiesen.

Seit dem Jahre 1906 hat man sich mit besonderem Eifer auch der Frage einer spezifischen Serumtherapie der Genickstarre zugewandt. Wenn

die Erfahrungen in der Herstellung wirksamer Serumpräparate naturgemäß auch noch verhältnismäßig gering sind, so steht doch der therapeutische Wert des Meningokokkenserums schon jetzt außer Zweifel. *Kolle* und *Wassermann* sowie *Jochmann* waren die Ersten, die ein Meningokokkenserum an größeren Tieren herstellten und Methoden der Wertbestimmung für dieses angaben. Es wurden von ihnen Pferde mit intravenösen Einspritzungen von anfangs abgetöteten, dann lebenden Meningokokkenkulturen behandelt. Die Immunisierung muß langsam und vorsichtig erfolgen, damit die Pferde nicht zu empfindlich gegen die Gifte der Kokken werden. Die Prüfung des Serums erfolgt durch Festsetzung des Agglutinationstiters und Ermittlung des Gehaltes an Ambozeptoren mittelst der *Bordet-Gengou*schen Komplementbindungsmethode. Außerdem wird der Schutzwert des Serums im Tierversuch, und zwar an Mäusen festgestellt dadurch, daß die für Mäuse virulenten Kulturen intraperitoneal und das Serum subkutan einverleibt werden. Von *Paltauf* und *R. Kraus* ist vorgeschlagen worden, den Wert des Serums auch gegen die aus den Kokken extrahierten löslichen Giftstoffe zu prüfen. Dieser Vorschlag bedarf indes noch weiterer experimenteller Begründung, denn wir müssen auf Grund der bisherigen Studien das Genickstarreserum als ein vorwiegend bakterizid und vielleicht bakteriotrop wirkendes, nicht aber als ein antitoxisches betrachten.

Andere Genickstarre-Heilsera sind in den Laboratorien der Höchster Farbwerke von *Ruppel,* in Paris von *Dopter* und in Amerika von *Flexner* hergestellt worden. Das *Kolle-Wassermann*sche Serum wird in Deutschland im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin sowie im Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt.

Die Erfolge der Serumbehandlung waren anfangs deshalb unbefriedigend, weil zu geringe Mengen des Serums angewandt wurden und weil subkutan injiziert wurde. Erst als man die Dosen erhöhte und zur intralumbalen Einverleibung überging, trat eine wesentliche Verbesserung der Resultate ein. Über die Wirksamkeit des von *Kolle* und *Wassermann* hergestellten Genickstarreserums beim Kranken haben namentlich *Levy* und *Netter* eingehende Beobachtungen mitgeteilt. Wie aus den veröffentlichten Krankengeschichten hervorgeht, hat das Serum, abgesehen von den auch bei anderweitiger Serumtherapie bekannten unbedeutenden Nebenwirkungen, in keinem Falle schädlich gewirkt, selbst wenn es bei schweren Fällen in großen Dosen zur Anwendung kam. Es hat vielmehr ausgesprochene Heilwirkungen entfaltet, wenn es zu Beginn der Erkrankung frühzeitig und in genügenden Mengen injiziert wurde. Der Verlauf der intralumbal behandelten Fälle bot im Vergleich zu den ohne Serum behandelten Kranken ein ganz anderes Bild: nichts von den vielen Komplikationen, welche die Behandlung so trostlos und die Pflege der Meningitiskranken so aufreibend machen, kein wochenlanges Erbrechen, keine länger anhaltende Unsauberkeit der Kranken, kein Dekubitus, keine Darmstörung. Auch die längere Zeit fiebernden Kranken boten nach den ersten Injektionen kein so schweres Bild, wie die ohne Serum behandelten, und die Nahrungsaufnahme war durchschnittlich weit besser. Mehrfach ist der Serumeinspritzung unmittelbar eine krisenartige Wendung zum Besseren mit Ausgang in Heilung gefolgt. Unter den von *Levy* mit Serum behandelten Kranken starben nur 11%, während die Fälle, bei denen die Serumtherapie nicht eingeleitet wurde, eine Mortalität von 70% aufwiesen.

Leick und *Kotschenreuter* berichten, daß durch die Serumbehandlung die Mortalität ihrer Kranken von 67·7% auf 20·7% herabgedrückt wurde. *Dopter* und *Netter* erzielten mit ihrem Serum eine Verringerung der Sterblichkeit von 60—70% auf 10·86%. *Flexner* und *Jobling* haben 400 Genickstarrefälle aus verschiedenen Ländern zusammengestellt, bei denen das von *Flexner* hergestellte Serum zur Anwendung kam, und eine Sterblichkeit der rechtzeitig Behandelten von 25% ermittelt. Ganz ähnlich günstige Erfolge erzielten mit der Serumtherapie *Curri* und *Macgregor, Raczynski, Ost, Weiß-Eder, Sladen, Netter* und viele andere Autoren. Voraussetzung für diese Resultate ist, daß das Serum möglichst frühzeitig direkt in den Wirbelkanal injiziert wird, und zwar in kurzen Zwischenräumen von höchstens 24 Stunden an mehreren Tagen. Kinder erhalten zunächst 20 *ccm*, später 30 *ccm*, Erwachsene anfangs 30 *ccm*, dann 40 *ccm*. Bei weit vorgeschrittenen Erkrankungen und in allen Fällen, wo ausgedehnte anatomische Veränderungen an den Hirnhäuten durch den Krankheitsprozeß gesetzt sind, oder wo Komplikationen und Mischinfektionen den Krankheitsverlauf beeinflussen, ist ein Erfolg vom Serum nicht zu erwarten, auch in foudroyanten Fällen ist die Serumtherapie zwecklos. Abgesehen von dieser Einschränkung, welche die Indikation zur spezifischen Heilmethode erfahren muß, ist die Anwendung des Genickstarreserums bei allen durch den Diplococcus intracellularis bedingten Meningitiserkrankungen unbedingt angezeigt.

Über die Schutzwirkung des Genickstarreserums beim Menschen liegen bisher beweiskräftige Erfahrungen noch nicht vor. Die Möglichkeit einer solchen muß aber auf Grund der Tierversuche ohne weiteres zugestanden werden.

Micrococcus catarrhalis.

In bezug auf ihr morphologisches Aussehen steht den Meningokokken eine Kokkenart nahe, die zuerst von *Seifert*, später auch von anderen Autoren in großen Mengen im eitrigen Bronchialsekret bei Fällen von fieberhafter Bronchitis gefunden wurde. Auch bei Katarrhen der Nase und des Rachens ist sie mehrfach im eitrigen Sekret nachgewiesen worden Sie wurde von *Pfeiffer* genauer studiert und mit dem Namen „Micrococcus catarrhalis“ belegt, weil es wohl kaum zweifelhaft sein kann, daß sie bei gewissen, nicht sehr schwer verlaufenden katarrhalischen Erkrankungen des Respirationstraktus das ursächliche Moment darstellt.

Der Micrococcus catarrhalis ist unbeweglich, liegt meist in Paaren angeordnet und hat dadurch eine große Ähnlichkeit mit dem Gonokokkus. Tetradenbildung fehlt in der Regel. Bei der Behandlung nach *Gram* wird er entfärbt. Zur Züchtung eignen sich alle gebräuchlichen Nährmedien, auch Gelatine, die durch das langsam erfolgende Wachstum nicht verflüssigt wird. Auf Aszitesagar entstehen weißliche, ziemlich derbe Kolonien, die kleiner sind als gleichaltrige Meningokokkenkolonien. Die Kulturmasse ist zähe; beim Versuch, von ihr abzustechen, verschiebt sich meist die ganze Kolonie. Mikroskopisch betrachtet, erscheinen diese Kolonien bräunlich und granuliert, ihr Rand ist gezackt und weist radiär angeordnete Rippen auf. Auf gewöhnlichem Agar haben die Kolonien eine gewisse Ähnlichkeit mit denjenigen des Staphylo-

coccus albus, unterscheiden sich von diesen aber durch ihr zarteres Aussehen. Auf Blutagar bilden sich üppige, weißliche Kolonien, die nicht zusammenfließen. Die Kulturen sterben auf allen Nährmedien ziemlich rasch ab; auch kommt es schon in jungen Kulturen zur Bildung von Involutionsformen, ganz wie bei den Meningokokken. Sehr charakteristisch ist auch die intrazelluläre Lagerung der Kokken in den eitrigen Sekreten des Respirationstraktes. Man erhält hier Bilder, die den aus Meningealeiter bei Genickstarre oder aus Trippereiter bei Gonorrhoe hergestellten mikroskopischen Präparaten sehr ähnlich sind (Taf. 34, *Fig. 1*). Die Tierpathogenität des Micrococcus catarrhalis ist noch geringer als die der Meningokokken.

Der Micrococcus catarrhalis kann also durch sein biologisches Verhalten von dem Meningokokkus differenziert werden, was besonders bei der Untersuchung von Nasen- und Rachensekret der Genickstarreverdächtigen und ihrer Umgebung von Wichtigkeit ist. Von dem Staphylokokkus unterscheidet er sich vor allem durch die Unfähigkeit Gelatine zu verflüssigen und durch die Entfärbung beim *Gram*schen Verfahren, vom Gonokokkus ist er vor allem auf Grund seines kulturellen Verhaltens zu differenzieren.

Literatur.

Weichselbaum, Meningokokken mit besonderer Berücksichtigung anderer bei akuter Meningitis gefundener Mikroorganismen. Handb. d. pathog. Mikroorg., Bd. 3 (1903).

Kutscher, Epidemische Genickstarre. Ebenda. Nachtrags-Bd. 1 (1907).

Weichselbaum, Immunität bei den durch den Microc. mening. cerebrosp. verursachten Erkrankungen. Ebenda, Bd. 4 (1904).

Weichselbaum, Fortschr. d. Medizin, 1887 u. Wiener klin. Wochenschr., 1888.

Jaeger, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 19 (1895).

Jaeger, Die Zerebrospinalmeningitis als Heeresseuche. Bibl. von *Coler*, Bd. 9, Berlin, A. Hirschwald, 1901.

Albrecht u. *Ghon*, Wiener klin. Wochenschr., 1901.

Eichhorst, Meningitis cerebrospinalis. Deutsche Klinik, herausgegeben von *Leyden* und *Klemperer*, Bd. 2, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1902.

Kirchner, Die übertragbare Genickstarre in Preußen im Jahre 1905 und ihre Bekämpfung. Klin. Jahrb., Bd. 15 (1906).

v. Lingelsheim, Bakteriologische Arbeiten der königl. hyg. Anstalt zu Beuthen während der Genickstarreepidemie in Oberschlesien im Winter 1904/1905. Ebenda.

Westenhöffer, Pathologisch-anatomische Ergebnisse der oberschlesischen Genickstarreepidemie von 1905. Ebenda.

Föppert, Zur Kenntnis der Mening. cerebrosp. epid. mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Ebenda.

Altmann, Zur Prognose der epidemischen Genickstarre. Ebenda.

Kolle u. *Wassermann*, Untersuchungen über Meningokokken. Ebenda.

Kutscher, Über Untersuchungen der Nasenrachenhöhle gesunder Menschen auf Meningokokken. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

Kolle u. *Wassermann*, Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

Wassermann, Über die bisherigen Erfahrungen mit dem im Inst. d. Infekt.-Krankh. hergestellten Meningokokkenserum bei Genickstarrekranken. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 39.

Levy, Über die Wirksamkeit des *Kolle-Wassermann*schen Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., 1908 und Klin. Jahrbuch, Bd. 18, H. 1.

Hirsch, Die Meningitis cerebrospinalis vom historisch-geographischen und pathologisch-therapeutischen Standpunkt. Berlin 1886.

Busse, Die übertragbare Genickstarre. Klin. Jahrbuch, Bd. 23, H. 3, 1910.

Netter, Soc. biol., 1909; Soc. méd. des hôp., 1909.

Vincent, Comptes rendus de l'Acad. de méd., 1909.

Dopter, Journ. de méd. franç., 1910.

25. VORLESUNG.

Gonokokken-Erkrankungen.

Geschichtliches.

Wenn wir auch in den Werken der Ärzte des Altertums mannigfache Beweise dafür finden können, daß die Gonorrhoe als eine infektiöse, von Mensch zu Mensch übertragbare Krankheit schon den alten Kulturvölkern wohlbekannt war, so fehlen uns doch über die Verbreitung des Trippers in frühen Zeiten genauere Angaben. Die Anschauungen über das Wesen dieser Geschlechtskrankheit wurden besonders verwirrt, als alle venerischen Erkrankungen mit der sich gegen Mitte des 15. Jahrhunderts in Europa ausbreitenden Syphilis identifiziert wurden. Erst gegen Mitte des 19. Jahrhunderts traten verschiedene Forscher für die Selbständigkeit der Gonorrhoe als einer wohlcharakterisierten Krankheit ein. Von ihrer infektiösen Natur war man damals allerdings nicht überzeugt, die Krankheit sollte außer durch gonorrhischen Eiter auch durch mannigfache chemische und solche Reize, wie sie beispielsweise von dem Lochialsekret ausgeübt werden, entstehen können.

Die Frage der Ätiologie wurde im Jahre 1879 durch *A. Neisser* entschieden, der bei allen frischeren Fällen von Harnröhrentripper bei Männern und Frauen und bei allen gonorrhoischen Augenblennorrhoeen regelmäßig denselben Mikroorganismus fand, den er „Gonokokkus" nannte. Das Verdienst, den Gonorrhoeerreger zuerst auf koaguliertem menschlichen Blutserum gezüchtet und durch die Übertragung der fortgezüchteten Reinkulturen auf die menschliche Urethra unumstößlich seine ätiologische Bedeutung bewiesen zu haben, gebührt *Bumm*.

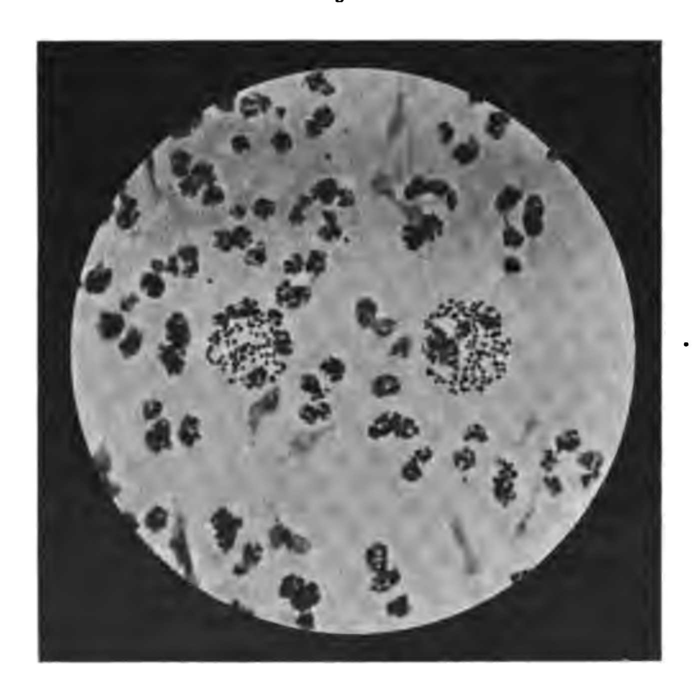
Verbreitung.

Die Gonorrhoe ist eine außerordentlich verbreitete Krankheit. Nicht nur alle Kulturvölker weisen enorme Morbiditätsziffern auf, sondern auch die Bewohner wenig kultivierter Länder sind hochgradig vom Tripper durchseucht. Die Gonorrhoe ist überall der vordringenden Kultur gefolgt. Im Innern des dunklen Erdteiles ist sie nicht weniger verbreitet, wie in Australien, Zentralasien und Amerika, den Südseeinseln und Grönland. Kurz, es gibt wohl kein dem Verkehr erschlossenes Land, das von der Seuche verschont blieb. In Deutschland beträgt nach statistischen Angaben, die den Aufzeichnungen einzelner Krankenkassen entnommen sind, die Morbidität unter den jugendlichen Männern 10—25%. Von der Gesamtbevölkerung einer großen Stadt wurden 9% der Einwohner als gonorrhoisch infiziert ermittelt. Diese Angaben entsprechen sicherlich noch nicht der wirklichen Zahl der Gonorrhoefälle, denn abgesehen von den großen Schwierigkeiten, die sich einer zuverlässigen Statistik derartiger, der Meldepflicht nicht unterliegender Krankheiten überhaupt

entgegenstellen, muß berücksichtigt werden, daß eine große Zahl der Fälle nicht ärztlich behandelt wird, und daß die Diagnose der Gonorrhoe beim weiblichen Geschlecht für den Praktiker nicht immer leicht ist.

Übertragung. Die Übertragung der Krankheit findet in erster Linie durch den Koitus statt. Extragenitale Infektionen kommen zwar vor, sind jedoch verhältnismäßig selten. Es handelt sich in diesen Fällen am häufigsten um Ansteckungen durch infizierte Wäsche, Betten, Schwämme und Handtücher. Auch Übertragungen durch Badewasser und durch die Benutzung eiterbeschmutzter Klosetts sind theoretisch möglich. Gonorrhoisch infizierte Mütter können während des Geburtsaktes die Konjunktivalschleimhäute der Kinder infizieren, ebenso kann bei neugeborenen

Fig. 49.



Gonokokken im Ausstrichpräparat aus Trippereiter.[1]

Mädchen eine Vulvovaginitis durch eine Infektion in der mütterlichen Vagina entstehen.

Der Gonokokkus. Morphologie. Der Gonokokkus ist ein Diplokokkus, der meist die Form eines Biskuits oder einer Kaffeebohne zeigt. Die Teilung geht so vor sich, daß sich die Einzelkokken in der Richtung einer auf der Längsachse des ursprünglichen Kokkenpaares senkrecht stehenden Achse einschnüren, wodurch der Spalt zwischen den Einzelkokken mehr oval wird. Kurz nach der Teilung liegen dann die Kokken in Gruppen von 4 Einzelexemplaren beisammen. Die gewöhnliche Form im gonorrhoischen Eiter ist die ausgesprochene Semmel- oder Kaffeebohnenform. Die Größe der

[1]) Die Mehrzahl der folgenden Mikrophotogramme sind von den Herren Professor *Tarel* und Dr. *Krumbein* hergestellt.

Kokken schwankt je nach ihrer Entwicklungsphase und der Behandlung des Präparates. Die gut ausgebildeten Diplokokken messen von Pol zu Pol etwa 1·6 μ, in der Breite 0·8 μ.

Im Ausstrichpräparat aus gonorrhoischem Eiter, dem stets Epithelzellen beigemischt sind, erscheinen die Gonokokken vielfach den Epithelien gleichsam wie Pflastersteine aufgelagert. Weiterhin ist besonders charakteristisch die Lagerung innerhalb der Eiterzellen (Fig. 49 und Taf. **34**, *Fig. 2 u. 3*). Sie füllen mitunter den Protoplasmaleib der Leukozyten vollständig aus. Daß sie wirklich im Innern der Zellen liegen, geht daraus hervor, daß sie nirgends die Grenzen des Zelleibes überschreiten. Auch die vitale Färbung des frischen Präparates, bei der nur intrazellulär gelegene Gebilde den Farbstoff annehmen, beweist dies.

Nicht in allen Stadien der Gonorrhoe zeigt das gefärbte Eiterpräparat bezüglich der Lagerung der Gonokokken die gleichen Verhältnisse. Im schleimigen Sekret frischer Fälle, wenn die polynukleären Leukozyten noch fehlen, liegen die Erreger meist auf den Epithelien. Auch frei außerhalb der Zellen gelegene Bakterien enthält der Schleim in großer Menge, während intrazelluläre Kokken nur spärlich angetroffen werden. Ist aber der Ausfluß mehr eitrig geworden, dann überwiegen bei weitem die intrazellulär gelegenen Diplokokken. In den späteren Stadien werden die in den Leukozyten liegenden Gonokokken wieder seltener angetroffen; es finden sich dann ebenso wie im Sekret der chronischen Krankheitsformen und in den Schleimfäden des klaren Urins (sog. „Filamente" oder „Tripperfäden") fast ausschließlich in Häufchen beisammenliegende extrazelluläre Kokken. Daß die Erreger nicht aktiv in die Zellen eindringen, sondern passiv durch Phagozytose aufgenommen werden, ist vor allem deswegen höchstwahrscheinlich, weil die Tripperkokken unbeweglich sind und keine Geißeln besitzen.

Die intrazelluläre Aufnahme findet, wie die vergleichende Untersuchung von älterem, schon längere Zeit an der Oberfläche der Schleimhaut haftendem Eiter einerseits und des frisch aus dem Gewebe exprimierten Sekretes andrerseits zeigt, erst im freien Eiter außerhalb der Schleimhaut statt. Für den Verlauf der Krankheit ist dieser Vorgang bedeutungslos, da die Gonokokken sich innerhalb der Schleimhaut jahrelang halten und immer wieder zu Exazerbationen führen können.

Färbbarkeit. Der Gonokokkus färbt sich leicht mit allen gebräuchlichen Anilinfarben, am besten mit gewöhnlichem Methylenblau oder mit *Löfflers* Blau. Wenn die Methylenblaulösungen recht stark verdünnt angewendet werden, entstehen besonders charakteristische und diagnostisch wertvolle Bilder, wie man sie bei keiner anderen Kokkenart findet. Die Kokken, die sehr rasch und intensiv den Farbstoff an sich reißen, heben sich durch ihre dunkelblaue Färbung von dem mattblau erscheinenden Protoplasma gut ab. Doppelfärbungen geben zwar gute Demonstrationspräparate, haben aber keine besondere diagnostische Bedeutung. Für diese Zwecke ist z. B. die Färbung nach *Pick-Jacobsohn* empfehlenswert: 8—10 Sekunden lange Einwirkung einer Mischung von 15 Tropfen *Ziehl*schen Karbolfuchsins, 8 Tropfen gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung und 20 *ccm* Aq. dest. Auch das *May-Grünwald*sche Verfahren (s. Anhang) gibt gute Kontrastbilder.

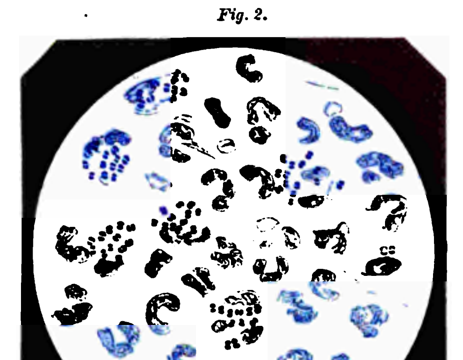
Bei Anwendung der *Gram*schen Methode gibt der Gonokokkus den Farbstoff leicht ab und färbt sich mit der Kontrastfarbe (Taf. **35**, *Fig. 1*).

Fig. 1.



Micrococcus catarrhalis im Ausstrichpräparat aus Sputum.

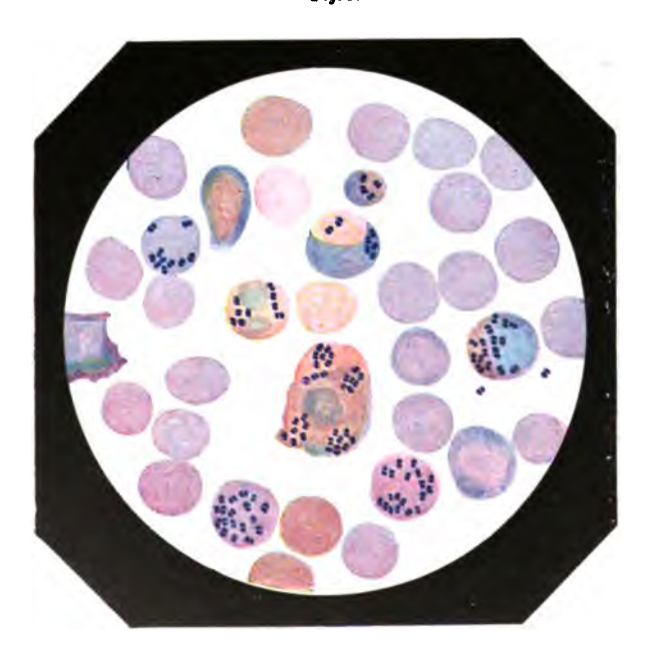
Fig. 2.



Gonokokken im Ausstrichpräparat aus Eiter bei akuter Gonorrhoe. Einfache Methylenblaufärbung.



Fig. 3.



Gonokokken im Eiter-Ausstrichpräparat. Doppelfärbung mit Fuchsin-Methylenblau.

Dieses Verhalten ist bei Untersuchungsmaterial, das aus der Urethra stammt, differentialdiagnostisch bedeutungsvoll, denn es kommen in der Harnröhre gar nicht selten Kokken vor, die sich durch ihre Form und Lagerung allein von dem Gonorrhoekokkus nicht trennen lassen; sie sind aber fast stets grampositiv. Bei eitrigen Sekreten aus dem Mastdarm, der Scheide und vor allem aus der Mund- und Nasenhöhle ist allerdings auch der *Gram*schen Methode nur ein geringer Wert beizumessen. In solchen Fällen muß die kulturelle Untersuchung etwaige Zweifel entscheiden.

In Schnitten lassen sich die Gonokokken nur dann gut zur Darstellung bringen, wenn diese kräftig gefärbt und vorsichtig differenziert werden. Man verwendet zweckmäßig Lösungen von Methylviolett in Toluidin oder in Anilinwasser (Färbung etwa 30 Minuten). Die Entfärbung und Aufhellung der Schnitte erreicht man durch nur momentanes Verbringen in Alcohol absolutus und darauffolgende Übertragung in eine Mischung von 1 Teil Alcohol absolutus mit 4 Teilen Xylol. Zum Nachweis von Gonokokken in Schnitten eignen sich Doppelfärbungen weniger.

Kulturelles Verhalten.

An künstliche Nährsubstrate stellt der Gonokokkus ziemlich hohe Anforderungen. Er hat zu seinem Wachstum unkoaguliertes Eiweiß nötig; auf den gewöhnlichen Nährböden, Agar, Glyzerinagar, Gelatine, Bouillon, auch auf *Löffler*schem Blutserum wächst er nicht. Er bedarf einer Wachstumstemperatur, die zwischen 30 und 39° C liegt, das Temperaturoptimum befindet sich zwischen 36 und 37°. Luftzutritt ist zur Erzielung von Kulturen nötig, bei Sauerstoffabschluß findet nur eine sehr kümmerliche Entwicklung statt. Die Reaktion der Nährmedien soll schwach alkalisch sein. Bemerkenswert ist, daß die Oberfläche der festen Nährsubstrate nicht allzu trocken sein darf, weil der Gonokokkus zu seinem Wachstum Feuchtigkeit nötig hat und gegen Austrocknung sehr empfindlich ist.

Als der beste Nährboden für Gonokokken gilt trotz zahlreicher in neuerer Zeit warm empfohlener Spezialsubstrate ein Serumagar, der aus 1 Teil menschlichen Blutserums und 2—3 Teilen des gewöhnlichen Fleischwasser-Pepton-Agars besteht. An Stelle des Blutserums können auch andere eiweißhaltige Körperflüssigkeiten, Aszites-, Hydrothorax- oder Hydrozelenflüssigkeit, verwendet werden, wenngleich diese je nach ihrer verschiedenen Zusammensetzung nicht immer gleich gut geeignet sind. Tierische Sera leisten, auch wenn sie durch Erhitzen auf 55° ihrer bakteriziden Wirkung beraubt sind, nicht annähernd das gleiche wie menschliche Eiweißlösungen. Es genügt auch, wenn man menschliches Serum oder Aszitesflüssigkeit in geringen Mengen auf der Oberfläche gewöhnlichen Agars ausstreicht. Dagegen ergibt der „Blutagar", wie er bei der Züchtung der Influenzabazillen benutzt wird, viel unsicherere Resultate, wenn auch häufig auf ihm ein Wachstum der Gonokokken erzielt wird.

Ein weiterer Nährboden, der dem Serumagar zwar nachsteht, dennoch aber brauchbar ist und namentlich leichter hergestellt werden kann, ist der Schweineserum-Nutrose-Agar. In einem *Erlenmeyer*-Kölbchen werden 15 *ccm* Schweineserum mit 35 *ccm* Wasser gelöst und 2 bis 3 *g* Glyzerin sowie 0·8—0·9 *g* Nutrose zugefügt. Unter stetem Umschütteln wird die Mischung über der Flamme bis zum Kochen erhitzt,

dann nach der 20—30 Minuten dauernden Sterilisierung mit gleichen Teilen gewöhnlichen 2proz. Agars vermischt und zu Platten ausgegossen.

Die Angaben einzelner Autoren, daß auch auf gewöhnlichem Agar ein sicheres Wachstum der Gonokokken erfolge, wenn dieser nur bezüglich seiner Alkaleszenz ganz genau eingestellt sei (Zufügen von $^2/_3$ der zur Phenolphthaleïn-Neutralisierung nötigen Natronlösung), haben allgemeine Bestätigung nicht gefunden. Offenbar wird meist durch die mit dem Untersuchungsmaterial gleichzeitig ausgestrichenen Eiter- und Schleimmassen das nötige genuine Eiweiß geliefert und dadurch ein Wachstum ermöglicht. Schon bei der zweiten Übertragung auf gewöhnlichen Agar geht die Kultur in der Regel ein. Es gibt aber andrerseits Gonokokkenstämme, die sich an das Wachstum auf gewöhnlichen Nährböden in kurzer Zeit anpassen *(Vannod)*. Sie wachsen dann aber nur bei bestimmter Alkaleszenz des Mediums.

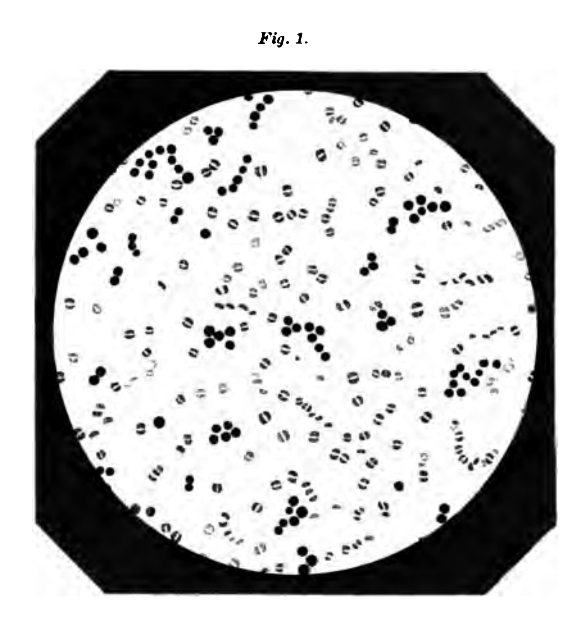
Die auf den festen Nährböden gewachsenen Oberflächenkolonien des Gonokokkus erreichen nach 24 Stunden die Größe eines kleinen Stecknadelkopfes, sind scharf begrenzt, leicht grau gefärbt, matt durchschimmernd und von eigenartig zähschleimiger Konsistenz (Taf. **35**, *Fig. 2*). Sie wachsen nur langsam, bleiben rund, hören nach 48 Stunden in ihrer Weiterentwicklung auf und konfluieren in der Regel nicht, sodaß die Kultur bei reichlichem Wachstum chagrinartig aussieht. Mikroskopisch zeigen die Kolonien außer einer welligen, zart vorgeschobenen Randzone nichts besonders Charakteristisches.

Die zur Gonokokkenzüchtung brauchbaren flüssigen Nährböden entsprechen in ihrer Zusammensetzung genau den eben beschriebenen festen Substanzen; an Stelle des Agars tritt hier die Bouillon. In diesen Nährböden tritt keine diffuse Trübung auf, sondern es entwickelt sich nach 24—48 Stunden an der Oberfläche eine feinkrümelige Masse, die bei weiterem Wachstum sowie beim Schütteln leicht zu Boden sinkt. Das Kulturmaterial muß in flüssige Nährböden in reichlicher Menge übertragen werden; eine Oberflächenentwicklung wird am besten gewährleistet, wenn die Bakterienmasse am Rande des Röhrchens in der Höhe des Flüssigkeitsniveaus verrieben wird. In flüssigen Nährböden wird durch das Wachstum der Gonokokken eine leichte Säurebildung bewirkt.

Resistenz. Die Resistenz des Gonorrhoeerregers gegen schädigende Einflüsse ist äußerst gering. Gegen Austrocknung ist er sehr empfindlich. Man muß deshalb auf festen Nährböden gezüchtete Kulturen, die man lebensfähig erhalten will, spätestens alle 8 Tage, wenn möglich aber jeden 3. bis 4. Tag weiter übertragen. Auch in Eiter, der an Wäsche oder an Gebrauchsgegenständen haftet, tritt sehr schnell eine Abtötung ein, wenn diese Gegenstände an der Luft trocken aufbewahrt werden. Wo jedoch Feuchtigkeit in genügender Menge vorhanden ist, z. B. an feuchten, mit gonorrhoischem Eiter beschmutzten Handtüchern und Schwämmen, können sich die Gonokokken unter Umständen einige Tage lebensfähig und virulent erhalten.

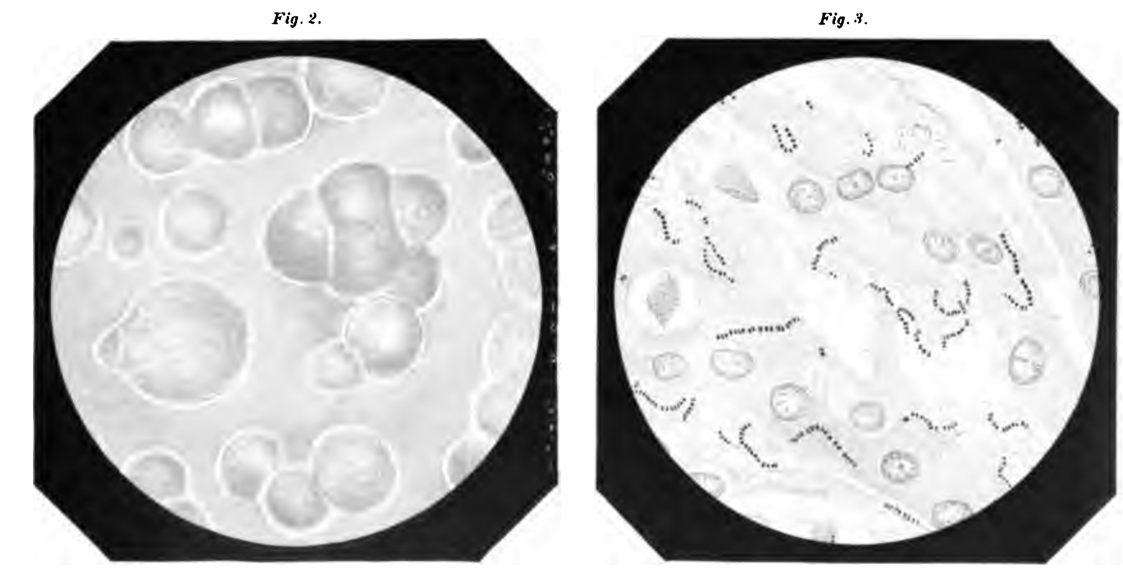
Hitze vernichtet die Tripperkokken sehr schnell; schon Temperaturen von 45° genügen, um sie während einer Dauer von wenigen Stunden sicher abzutöten. Auch bei Gonorrhoekranken kann man vielfach beobachten, daß hohes, längere Zeit anhaltendes Fieber die Weiterentwicklung der Gonokokken hemmt: der Ausfluß wird geringer und

Fig. 1.



Ausstrich aus Kultur von Gonokokken, gemischt mit Staphylokokken.
(Färbung nach *Gram.*)

Fig. 2. Fig. 3.



Kolonien des Gonokokkus auf Aszites-Agar.

Schnitt durch die Leber bei Streptokokkensepsis.

Kulturen, die man um diese Zeit aus dem Eiter anlegt, wachsen nur spärlich. Eine völlige Vernichtung der Tripperkeime im kranken Menschen durch hohes Fieber ist bisher jedoch nicht beschrieben worden. Niedere Temperaturen verträgt der Gonokokkus etwas besser.

Auch chemischen Mitteln, speziell den Antisepticis gegenüber, ist der Gonokokkus sehr wenig widerstandsfähig. Für die Therapie der Gonorrhoe werden in erster Linie Präparate verwandt, die in die Schleimhaut eindringen, denn die Erreger wuchern nicht nur oberflächlich, sondern auch im Innern der Schleimhaut, in den Drüsen usw. Sublimat und Argentum nitricum sind deshalb wenig geeignet, weil sie mit dem Eiweiß der Schleimhaut sofort unlösliche Verbindungen eingehen und dann nicht weiter in die Tiefe dringen können. Besser wirken die löslichen Silbersalze, unter denen sich namentlich das Argonin, Protargol und Argentamin guten Ruf in der Therapie erworben haben. Argentamin tötet Gonokokkenkulturen in Aszitesbouillon in 4000facher Verdünnung in 5 Minuten ab, Argonin in $1^1/_2$proz. und Protargol in 1proz. Lösung in 10 Minuten. Einen großen Vorteil bieten diese Mittel dadurch, daß ihre reizende Wirkung auf die kranke Schleimhaut in den starken Verdünnungen, in denen sie noch wirksam sind, außerordentlich gering ist.

Giftbildung. Lösliche Toxine bildet der Gonokokkus nicht, dagegen ist die Leibessubstanz giftig (Endotoxine). Wenn die Filtrate von Bouillonkulturen nach Injektion beim Menschen und auch bei Tieren Giftwirkungen, bestehend in Fieber und schmerzhafter Haut- und Drüsenschwellung, hervorrufen, so sind sie auf Rechnung der Endotoxine zu setzen. Gerade die Gonokokken gehen ja in Kulturen schon sehr früh in großer Zahl zugrunde und es können daher selbst 24stündige Kulturen schon beträchtliche Mengen ausgelaugter Giftstoffe enthalten.

Tierpathogenität. Für Tiere ist der Gonokokkus nicht pathogen. Bei keiner Tierart und durch keinen Infektionsmodus ist es bisher gelungen, Gonokokken zur Vermehrung und zur Entfaltung pathogener Wirkungen zu bringen. Mit den Giften kann man allerdings krankhafte Erscheinungen und sogar den Tod bei verschiedenen Arten von Versuchstieren hervorrufen; besonders charakteristische Merkmale kommen aber auch der Giftwirkung des Gonorrhoeerregers nicht zu.

Pathogenität für den Menschen. Der Mensch ist dagegen für die Tripperkokken sehr empfänglich. Die Eingangspforten bilden die Schleimhäute, die im einzelnen je nach dem Alter in verschiedenem Grade für die Infektion disponiert sind. Die Urethralschleimhaut bildet sowohl beim Manne wie beim Weibe bei weitem am häufigsten den Sitz der primären Erkrankung, und zwar ist sie in allen Lebensaltern etwa gleich empfänglich. Nach der Urethra kommt zunächst die Konjunktiva in Betracht, die beim Neugeborenen besonders leicht, in späteren Lebensaltern aber anscheinend schwerer infiziert wird. Von den Schleimhäuten des weiblichen Genitaltraktus erkrankt die Vaginalschleimhaut ebenfalls beim Kinde leicht, beim erwachsenen Mädchen schon seltener, bei Frauen, die geboren haben, dagegen nur äußerst selten. Gonorrhoische Infektionen der Schleimhäute des Uterus und seiner Adnexe werden wiederum bei Frauen sehr häufig beobachtet; sie kommen bei Kindern wohl deshalb nur seltener vor, weil hier die Cervix noch fest geschlossen ist.

Weiterhin ist die Rektalschleimhaut für den Gonokokkus sehr empfänglich. Altersunterschiede scheinen hier erhebliche Differenzen nicht zu bedingen. Die Rektalgonorrhoe entsteht bei Frauen häufig im Anschluß an die vaginale Infektion, wenn mit dem aus der Vagina fließenden infektiösen Sekret die Keime in die Analöffnung gelangen. Die Schleimhaut der Harnblase erkrankt beim Manne sowohl, wie beim Weibe verhältnismäßig selten, noch seltener kommen Infektionen der Mund- und Nasenschleimhäute vor.

In Kinderkrankenhäusern treten Gonorrhoeerkrankungen in Form der Vulvovaginitis bei kleinen Mädchen gelegentlich epidemisch auf. In solchen Fällen liegt fast ausnahmslos Übertragung durch infizierte Thermometer, Badeschwämme usw. oder durch die Hand der Pflegerinnen infolge grober Fahrlässigkeit oder strafbarer Manipulationen vor.

Verlauf der Gonokokkeninfektion.

Der Verlauf des Harnröhrentrippers pflegt sich so zu gestalten, daß zunächst die Gonokokken auf der Schleimhaut wuchern, die durch seröse Exsudation, Erweiterung der Blutgefäße und Auswanderung zahlreicher Leukozyten anschwillt. Die Erreger dringen alsbald auch zwischen die einzelnen Epithellagen, ja auch in die obersten Schichten des submukösen Bindegewebes vor und wirken durch ihre Giftstoffe entzündungserregend. Mit Vorliebe dringen sie an den Stellen, wo Drüsenausführungsgänge und Krypten in der Schleimhaut vorhanden sind, in die Tiefe und sind hier der Therapie naturgemäß schwer zugänglich.

Chronische Formen.

Wenn die Infektion nicht in dem soeben kurz skizzierten akuten Stadium zur Ausheilung kommt, entsteht ein chronisches Leiden, das durch einen mehr schleichenden Verlauf mit Exazerbationen und Nachschüben charakterisiert ist. In diesem Stadium tritt die Wucherung der Gonokokken auf der veränderten Schleimhaut wesentlich zurück gegen diejenige in einzelnen versteckten Herden, die meist in Buchten und Drüsengängen ihren Sitz haben. Besonders die Ausführungsgänge der *Littre*schen und *Cowper*schen Drüsen in der Pars posterior urethrae, diejenigen der Prostata und beim Weibe die Ausführungsgänge der *Bartholini*schen Drüsen bieten den Gonokokken geeignete Schlupfwinkel.

Wenn die Gonokokken von der Harnröhrenschleimhaut aus per contiguitatem weiter vordringen, so entstehen die als Komplikationen des Trippers so häufig beobachteten Krankheitsbilder; beim Manne: Epididymitis gonorrhoica; beim Weibe: die gonorrhoischen Infektionen der inneren Genitalorgane, des Uterus und des ihn umgebenden Bindegewebes, der Tuben, der Ovarien und des Peritoneums, Krankheitserscheinungen, die wegen ihres chronischen Charakters und der Rezidive so häufig Siechtum und Sterilität bedingen und deshalb besonders gefürchtet sind.

Metastasenbildungen.

Auch von echten Metastasenbildungen kann der Harnröhrentripper gefolgt sein. Verschleppungen des Virus durch die Lymphbahnen kommen vor, noch häufiger aber scheint der Gonokokkus durch den Blutstrom verbreitet zu werden. Es verhalten sich die Gonokokken hier demnach ebenso wie die anderen Septikämieerreger. Sie siedeln sich auf und in den Herzklappen an (Endocarditis gonorrhoica), befallen die Synovialmembranen der Gelenke und Sehnenscheiden und, wenn auch seltener, sogar die serösen Häute. Bei schweren Infektionen können sich auch Abszesse im Unterhautzellgewebe, Periostitiden und Osteomyelitiden bilden.

Früher nahm man an, daß alle diese letztgenannten Krankheitsformen lediglich durch die zirkulierenden Gifte des Gonokokkus bedingt seien oder daß sie unter dem Einflusse dieser Toxine durch die gewöhnlichen Eitererreger hervorgerufen würden. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben aber ergeben, daß auch bei solchen Affektionen, wenn man nur rechtzeitig untersucht, Gonokokken in Reinkultur gefunden werden. Wiederholt ist der kulturelle Nachweis der Erreger in Fällen gonorrhoischer Allgemeininfektion im Blut sowie in Exsudaten der Gelenke und serösen Häute gelungen. Diese Metastasenbildungen werden bei etwa 0·7% der ärztlich behandelten Fälle beobachtet. Mischinfektionen kommen zwar vor, sind aber jedenfalls viel seltener, als man früher annahm.

Komplikationen.

Während bei den letztgenannten Affektionen der Gonokokkus als die direkte Ursache durch vielfache Befunde sicher nachgewiesen ist, muß es bei anderen Krankheitserscheinungen, die nicht selten als Komplikationen der Gonorrhoe, und zwar meist neben anderen Symptomen der gonorrhoischen Allgemeininfektion, vorkommen, vorläufig unentschieden bleiben, ob sie als direkte Wirkungen der verschleppten Erreger selbst oder als Wirkungen der zirkulierenden Toxine aufzufassen sind. Das gilt für die Exantheme mannigfacher Art und für die verschiedenen Formen lokalisierter Nervenerkrankungen.

Die Exantheme sind bald urtikariaähnlich, bald knoten- oder blasenförmig. Von Nervenerkrankungen kommen neuralgische Affektionen (Ischias, Achillodynie), Muskelatrophien und atrophische Lähmungen, meist in unmittelbarer Umgebung gonorrhoisch infizierter Gelenke, sowie Neuritiden und Myelitiden im engeren Sinne vor. Die Möglichkeit, daß es sich auch bei diesen Affektionen um die Wirkungen direkter Metastasenbildung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, andrerseits können aber ähnliche Erscheinungen von seiten des Nervensystems im Tierversuch auch durch Injektion von Gonokokkentoxinen hervorgerufen werden.

Diagnose.

Die Diagnose der Gonorrhoe kann einwandfrei nur durch den Nachweis der Gonokokken erbracht werden. In der Praxis wird man sich mit der mikroskopischen Untersuchung des verdächtigen Sekrets begnügen können, wenn man bei Fällen frischen Harnröhrentrippers typisch gelagerte und gramnegative Semmelkokken findet. Zur Färbung der Ausstrichpräparate eignet sich stark verdünnte wässerige Methylenblaulösung oder das Verfahren nach *May-Grünwald* (s. Anhang). Schwieriger wird die Entscheidung, wenn nur vereinzelt liegende gramnegative Kokken mit vorwiegend extrazellulärer Lagerung im Ausstrichpräparat aufzufinden sind, wie es bei chronischer Gonorrhoe häufig der Fall ist. Man muß in solchen Fällen berücksichtigen, daß sowohl im männlichen wie im weiblichen Urogenitalkanal schon normalerweise andere gramnegative, dem Gonokokkus ähnliche Diplokokken vorkommen. Diese zeigen aber wohl niemals die für den Tripperkokkus typische intrazelluläre Lagerung und Häufchenbildung. In zweifelhaften Fällen wird hier das Kulturverfahren heranzuziehen sein, das bei Verwendung zusagender Nährböden leicht die Entscheidung ermöglichen wird. Zu einer leichteren Auffindung von Gonokokken in dem spärlichen Sekret bei alter Gonorrhoe kann man sich auch der sogenannten Provokationsverfahren bedienen, die entweder in einer mechanischen Aus-

pressung der Schleimhaut (unter besonderer Berücksichtigung der Drüsengänge) oder in der Injektion sekretionsfördernder Mittel (z. B. Argentum nitricum) bestehen. Durch die diesen Maßnahmen folgende Hyperämie und seröse Durchtränkung der Schleimhaut werden den im latenten Zustand befindlichen Gonokokken vorübergehend wieder bessere Vegetationsbedingungen geschaffen und es gelingt auf diese Weise sehr oft deren Nachweis, wo sonst bei wiederholter und genauester Untersuchung des regulären Sekrets nur negative Resultate gewonnen wurden.

Von extragenitalen gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen bietet die blennorrhoische Konjunktivitis der Neugeborenen und Erwachsenen bezüglich des sicheren Nachweises der Gonokokken oft Schwierigkeiten. Die Bindehaut des Auges beherbergt, wie wir jetzt wissen, gar nicht selten Diplokokken, die mikroskopisch nur sehr schwer vom *Neisser*schen Gonokokkus zu trennen sind und sich bei der *Gram*schen Färbung ebenfalls negativ verhalten. Es sei hier nur an den Meningokokkus und den Micrococcus catarrhalis erinnert, die durch den Tränennasengang von der Nasenhöhle aus leicht auf die Konjunktiva einwandern können und hier auch oft intrazellulär liegend angetroffen werden. Auch hier wird die kulturelle Untersuchung des verdächtigen Sekretes über die Natur der Erkrankung Aufschluß geben. Das gleiche gilt für die seltenen Fälle, in denen als Erreger einer Allgemeininfektion oder in Gelenkergüssen usw. Doppelkokken gefunden werden, bei denen nicht ohneweiters festzustellen ist, ob es sich um Gonokokken, Meningokokken oder diesen ähnliche Mikroorganismen handelt.

Immunität. Eine Immunität des Körpers gegen Gonokokkeninfektion wird durch einmaliges Überstehen der Gonorrhoe nicht erzielt, selbst nicht durch schwerste Formen der Erkrankung und durch Allgemeininfektion. Die Schleimhäute sind vielmehr nach Ablauf einer ersten Infektion sofort ebenso empfänglich wie vorher. Früher sah man in dem Übergang der akuten Gonorrhoe in das chronische Stadium den Ausdruck einer gewissen Immunität. Heute wissen wir aber, daß das Chronischwerden des Prozesses lediglich auf einer Verminderung der Wachstumsenergie der Gonokokken beruht, denen die veränderte Schleimhaut einen weniger zusagenden Nährboden abgibt. Daß eine Immunität nicht die Ursache dieser Änderung sein kann, geht schon daraus hervor, daß Patienten mit chronischer Gonorrhoe sich von neuem infizieren können („Superinfektion").

Mit den Giftstoffen der Gonokokken kann man jedoch Tiere durch Injektion steigender Dosen aktiv immunisieren, und deren Serum vermag bei Meerschweinchen die Wirkung mehrfach tödlicher Dosen des Giftes zu paralysieren. Praktische Bedeutung haben diese experimentellen Erfahrungen bisher nicht gewonnen. Intravenös mit Gonokokken vorbehandelte Tiere liefern ein Serum, das, wie *Vannod* zeigte, diese Kokkenart spezifisch agglutiniert und sich auch bezüglich der Komplementverankerung nach *Bordet* und *Gengou* als spezifisch wirksam erweist. Gonokokkenserum wirkte nach den Untersuchungen von *Bruck* und *Vannod* bei der Methodik der Komplementverankerung nicht auf andere Kokken und namentlich nicht auf die den Gonokokken im System nahestehenden Meningokokken, wie umgekehrt die Gonokokken nicht durch Meningokokkenserum beeinflußt wurden.

Prophylaxe.

Die Verhütung der Gonorrhoe ist eigenlich erst in neuerer Zeit, seitdem man ihre Bedeutung als Volksseuche richtig erkannt und gewürdigt hat, Gegenstand mannigfacher Beratungen und Maßnahmen geworden. Alle Hygieniker und Ärzte sind sich darüber einig, daß eine aussichtsreiche Bekämpfung der Gonorrhoe zu den allerschwierigsten Aufgaben gehört und daß deren Lösung bisher keineswegs gelungen ist. Man muß sich mit dem Erreichbaren bescheiden und sich deshalb beschränken auf eine sachgemäße Überwachung der Prostitution und genaue Untersuchung der Prostituierten auf Gonokokken, und ferner auf die gewissenhafte Ausheilung aller in ärztliche Behandlung kommenden Fälle. Die Einführung einer Meldepflicht läßt sich bei dieser Infektionskrankheit nicht durchführen. Dagegen ist von einer rationellen Aufklärung des Volkes, namentlich der heranwachsenden männlichen Jugend, über das Wesen und die Bedeutung der Gonorrhoe und deren Komplikationen viel zu erhoffen. Die in neuerer Zeit vielfach empfohlene individuelle Prophylaxe gegenüber der Urethralgonorrhoe des Mannes (Einträufelung einer 10proz. Protargol-Glyzerinlösung in das Orificium externum der Harnröhre unmittelbar nach dem Koitus) hat zwar gute Erfolge, läßt sich aber sehr schwer allgemeiner im Publikum einführen.

Tripperkranke sind auf die Gefahr der Ansteckung anderer aufmerksam zu machen. Sie sollten stets eigene Waschgefäße und gesonderte Handtücher erhalten und sind auch über die Möglichkeit einer Bindehautinfektion zu belehren. Gonorrhoekranke Mütter müssen darauf hingewiesen werden, daß außerdem die Benutzung gemeinsamen Badewassers, gemeinsamer Schwämme u. dgl. Übertragungen auf die Kinder zur Folge haben kann.

Die durch Gonokokkeninfektion während des Geburtsaktes entstehende Ophthalmoblennorrhoea neonatorum wird bekanntlich durch Einträufelungen von Silberlösungen in den Konjunktivalsack unmittelbar nach der Geburt mit großem Erfolge bekämpft. Ein sehr wenig reizendes, dabei aber stark wirksames Silberpräparat ist nach den vieljährigen Erfahrungen von *v. Herff* das Sophol. Seit der Einführung dieses Präparates in die Basler Gebäranstalt sind nach *v. Herff* die Infektionen der Neugeborenen auf ein Minimum herabgesunken. Während früher in einzelnen Gebäranstalten 10—14% der Neugeborenen an dieser Infektion erkrankten, kommen heute in gut geleiteten Kliniken dank dieser prophylaktischen Maßnahme Blennorrhoen kaum noch vor. Das ist ein segensreicher Fortschritt, da mehr als die Hälfte der Insassen von Blindenanstalten ihre Sehkraft durch blennorrhoische Erkrankung und deren Komplikationen verloren haben.

„Einschlußblennorrhoe."

In neuerer Zeit sind bei eitrigen Katarrhen der Harnröhren- und Zervixschleimhaut sowie bei Blennorrhoea neonatorum von *Heymann*, *Lindner* u. a. Zelleinschlüsse nachgewiesen worden, die den von *Prowazek* und *Halberstädter* bei Trachom gefundenen durchaus glichen. Man hat auf Grund dieser Befunde einen gewissen Zusammenhang zwischen Gonorrhoe und Trachom annehmen wollen. Zu einer solchen Annahme bieten die bisherigen Untersuchungen keine Berechtigung. Man kann aus ihnen nur schließen, daß es Urethritiden und Blennorrhoeen gibt, bei denen jene Einschlußkörperchen ein regelmäßiger und durchaus charakteristischer Befund sind, und daß letztere vielleicht Para-

siten und die Erreger dieser Erkrankungen oder der durch sie hervorgerufenen Zellveränderungen sind. Mit Gonokokken haben sie aber sicher nichts zu tun. Sie werden meist bei solchen Schleimhautaffektionen gefunden, bei denen der Nachweis von Gonokokken trotz wiederholter und gründlichster Untersuchung nicht gelingt und die auch in ihren Symptomen und im Verlauf von den gonorrhoischen Urethritiden und Blennorrhoeen oft deutlich verschieden sind. Anderseits werden die Einschlußkörperchen bei typischen Gonokokkeninfektionen in der Regel vermißt. Wo Gonokokken und Einschlußkörperchen gleichzeitig nachweisbar sind — an dem Vorkommen solcher Fälle besteht kein Zweifel mehr —, da handelt es sich um das gleichzeitige Wuchern zweier verschiedener Mikroorganismen in der Schleimhaut. *Heymann* bezeichnet diese Krankheitsfälle im Gegensatz zu den „Einschlußblennorrhoeen" mit Recht als „Mischblennorrhoeen". Auf die Einschlußkörperchen werden wir an späterer Stelle bei der Besprechung der sog. „Trachomkörperchen" zurückkommen.

Literatur.

Neisser u. *Scholz*, Gonorrhoe. *Kolle* u. *Wassermanns* Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3 (1903).
Neisser, Über eine der Gonorrhoe eigentümliche Mikrokokkenform. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1879.
Neisser, Die Mikroben der Gonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr., 1882.
Bumm, Menschliches Blutserum als Nährboden für pathogene Mikroorganismen. Deutsche med. Wochenschr., 1885.
Wassermann, Über Gonokokkenkultur und Gonokokkengift. Berliner klin. Wochenschr., 1897 u. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 27, 1898.
Neisser, Forensische Gonorrhoefragen. Ärztl. Sachverständigen-Zeitschrift, 1895.
Finger, Gonorrhoische Allgemeininfektion. Verhandl. des 4. internat. Dermatol-Kongr. Paris 1900.
Bujwid, Gonokokken als Ursache pyämischer Abszesse. Zentralbl. f. Bakt., 1895.
Eulenburg, Über gonorrhoische Nervenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Scholtz, Immunität bei Gonorrhoe. Handbuch d. pathog. Mikroorgan., Bd. 4 (1904).
Wertheim, Deutsche med. Wochenschr., 1891 und Arch. f. Gyn., Bd. 42 (1892).
Bumm, Die Mikroorganismen der gonorrh. Schleimhauterkrankung. Wiesbaden 1885.
Kiefer, Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. Festschr. f. *Martin*. Berlin 1895.
v. Leyden, Deutsche med. Wochenschrift, 1893, Nr. 38.
Michaelis, Deutsche med. Wochenschrift, 1897.
Finger, *Ghon* u. *Schlagenhaufer*, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 18 (1894).

26. VORLESUNG.

Streptokokken-Krankheiten.

Geschichtliches.

Durch Streptokokken verursachte Krankheiten sind schon im Altertum bekannt gewesen. Wir wissen das mit ziemlicher Sicherheit vom Erysipel und von den sich an Verwundungen anschließenden Streptokokken-Krankheiten, z. B. der sog. Wundrose. Aber erst verhältnismäßig spät, nämlich um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, hat man Wundrose und Erysipel als Infektionskrankheiten erkannt und von diesem Gesichtspunkte aus näher studiert. Um diese Zeit begann auch die Erkenntnis sich Bahn zu brechen, daß klinisch zum Teil recht verschiedenartig verlaufende Krankheiten, wie z. B. die allgemeine Sepsis und die Wundrose, miteinander in Zusammenhang stehen. Erst durch die Auffindung des Erregers der hierher gehörigen Krankheiten konnte jedoch ein genaues Studium nach dieser Richtung einsetzen. Von dem Gedanken durchdrungen, daß kleinste Lebewesen die Erreger dieser Krankheiten seien, hatten *Rindfleisch, Klebs* und *Billroth* verschiedene Bakterien, die sie bei Wundeiterungen fanden, als die spezifischen Eitererreger proklamiert. Aber erst als *Koch* durch seine Untersuchungen über Wundinfektionskrankheiten den Weg zum experimentellen Studium gefunden und durch die Entdeckung seiner Züchtungsmethoden der Forschung die Methodik an die Hand gegeben hatte, gelang es *Ogston, Fehleisen* und später *Rosenbach*, die Streptokokken als konstante Befunde bei verschiedenen Krankheiten nachzuweisen, in Reinkultur zu züchten und ihre ätiologische Bedeutung näher zu umgrenzen.

Pathogene und saprophytische Streptokokken.

Ihren Namen haben die Streptokokken der Eigenschaft zu verdanken, daß sich bei der Vermehrung die neugebildeten Individuen in mehr oder minder langen Verbänden aneinanderlegen und so Ketten von verschiedener Länge bilden. Bei einzelnen Arten sind die Ketten gestreckt, bei anderen wieder stark gewunden. Alle frisch aus Krankheitsprozessen des Menschen gezüchteten Streptokokken bilden in Bouillon lange Ketten, die aus mehr als 8 Kokkenpaaren bestehen. *v. Lingelsheim* hat deshalb die pathogenen Kettenkokken als Streptococcus longus bezeichnet, im Gegensatz zu den kurzen, aus höchstens 6—8 Gliedern zusammengesetzten Streptokokken. Kurze Streptokokken finden sich regelmäßig in der Mundhöhle und in den Fäzes des Menschen, sind aber als Erreger von Krankheiten oder als Mischinfektions-

erreger beim Menschen bis jetzt nicht einwandfrei nachgewiesen worden. Wohl aber scheinen sie in der Tierpathologie eine gewisse Rolle zu spielen. Auch als rein saprophytische Mikroben, als Erreger stinkender Fäulnis werden kurze Kettenkokken in sich zersetzenden organischen Substraten, namentlich in eiweißhaltigen, gefunden.

Morphologie und Biologie. Die Grundform der Streptokokken ist die Kugelform. Wenn in den Präparaten die meisten Exemplare abgeplattet erscheinen, so liegt dies daran, daß durch Teilung immer zwei Individuen aus einem entstehen und sich aneinanderlagern. Die Kettenkokken neigen dazu, auf künstlichen Nährböden Involutionsformen zu bilden. Färbt man Ausstrichpräparate aus Reinkulturen, so sieht man neben wohlerhaltenen Formen zahlreiche schlecht gefärbte Individuen, welche die Kugelform aufgegeben haben und mehr länglich erscheinen. In älteren Kulturen überwiegen diese Involutionsformen, wodurch dann das Bild von unregelmäßigen Perlschnüren entsteht. Die Kettenkokken sind unbeweglich, besitzen keine Geißeln und bilden keine Sporen. Einzelne Arten weisen im Tierkörper deutliche Kapseln auf und zeigen dadurch, daß sie im System der Bakterien den Pneumokokken, die fast stets Kapseln bilden, recht nahestehen. Bemerkenswerterweise liegen gerade hochvirulente Streptokokken im Tierkörper häufig zu zweien gelagert und sind deshalb im mikroskopischen Präparat nicht ohne weiteres von Diplokokken zu unterscheiden. Auch in Agarkulturen ist die Kettenbildung meist weniger ausgesprochen als in Bouillonkulturen des gleichen Stammes.

Die beim Menschen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Kettenkokken verhalten sich der *Gram*schen Entfärbungsmethode gegenüber positiv. Sie gedeihen am besten bei deutlich alkalischer Reaktion der Nährböden. Bei einem Zusatz von 0·1 *g* kristallisierter Soda zu 100 *ccm* des lackmusneutralen Nährbodens pflegt das Wachstum am üppigsten zu sein. Traubenzuckerzusatz zum Nährboden fördert die Entwicklung, während Glyzerinzusatz keine begünstigende Wirkung hat. Die als Zusatz zu den Nährböden empfehlenswerteste Peptonsorte ist das *Chapotaut*sche Präparat. Ein sehr geeignetes Medium für die Kultivierung der Streptokokken ist Menschenblutserum oder Aszitesflüssigkeit, namentlich in flüssigem Zustande, rein oder mit Bouillon vermischt. Auf Gelatine erfolgt das Wachstum sehr langsam, eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Die Form der kleinen, weißlichen und undurchsichtigen Gelatinekolonien hat wenig Charakteristisches, ebensowenig wie diejenige der sich in der Tiefe von Agarplatten entwickelnden, während die auf der Agaroberfläche wachsenden tautropfenähnlichen, feinen Kolonien für den Geübten als solche unschwer zu erkennen sind an ihrem eigenartig granulierten Zentrum, das von einem aufgefaserten Rande umgeben wird. Das Temperaturoptimum des Wachstums liegt zwischen 35 und 37° C, doch findet auch bei niedrigeren Temperaturen bis zu 20° herunter noch eine Vermehrung statt. Alle pathogenen Streptokokken wachsen besonders gut bei Luftzutritt, doch bleibt auch unter anaëroben Bedingungen ein Wachstum nicht aus. Streptokokken, die nur anaërob wachsen, gehören nicht zu den pathogenen Arten. Die Streptokokken bilden auf den meisten Nährböden Säure, Milch wird infolgedessen in der Regel zur Koagulation gebracht. Zucker und andere Kohlehydrate werden unter Säurebildung reduziert. In zuckerhaltigen Nährlösungen oder flüssigen Nährböden

mit Serumzusatz tritt gleichmäßige Trübung ein, Gasbildung bleibt aus. In Traubenzucker- und Milchzucker-Lackmusbouillon erfolgt Rötung. Durch sorgfältige Versuche mit sehr zahlreichen Kulturen, die teils aus tödlichen Streptokokkenfällen, teils aus den in Heilung übergehenden Affektionen isoliert waren, stellte *Hecht* fest, daß die Säurebildung bei den einzelnen Stämmen verschieden ist. Auch bezüglich der anderen mitgeteilten kulturellen Merkmale bestehen zwischen den einzelnen Stämmen Unterschiede. Nach 2—3 Tagen pflegt das Wachstum auf künstlichen Nährböden aufzuhören. Die Kolonien konfluieren fast nie, selbst wenn sie sehr dicht stehen, sondern lagern wie freie, leicht getrübte Wassertröpfchen nebeneinander.

Resistenz.

Obwohl die Kulturen des Streptokokkus ihre Fortpflanzungsfähigkeit meist nach 8—10 Tagen verloren haben, ist ihre Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse ziemlich groß. 2stündige Erwärmung auf 60° C vernichtet sie nicht mit Sicherheit. Selbst bei Erhitzung auf 70° können nach 1 Stunde noch lebende Keime vorhanden sein, erst nach 2stündiger Einwirkung dieser Temperatur sind sie zuverlässig abgetötet. Die keimtötende Wirkung der gewöhnlichen Desinfizientien gegenüber den Streptokokken tritt in ziemlich kurzer Zeit ein. Die meisten Stämme sind nicht so widerstandsfähig gegen Karbol-, Sublimat- und Lysollösungen wie die Staphylokokken. Dagegen bleiben sie in angetrocknetem Zustande außerordentlich lange am Leben, namentlich bei der Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten. Durch das koagulierte Eiweiß wird eine vor völliger Austrocknung schützende Hülle geschaffen. Die Kettenkokken verhalten sich in dieser Beziehung ähnlich wie die Pneumokokken.

Differenzierung.

Die Beschreibung der kulturellen und biologischen Eigenschaften, wie sie eben gegeben worden ist, hat Gültigkeit für alle menschenpathogenen Streptokokken. Es kommen zwar auch unter diesen geringe biologische Unterschiede vor, häufig lassen sich jedoch trotz genauester vergleichender Beobachtungen bei verschiedenen Stämmen, die aus menschlichen Krankheitsherden, z. B. aus der Haut bei Erysipel oder aus Abszessen, ferner bei Sepsis oder Pneumonie isoliert wurden, keinerlei Differenzen nachweisen. Auch bezüglich der Tierpathogenität und der Virulenz gibt es bei solchen Stämmen keine konstanten Unterschiede. Die kurzen Kettenkokken dagegen, die, wie wir sahen, beim Menschen nur als Saprophyten vorkommen, sind gramnegativ und verflüssigen die Gelatine. Als nicht pathogen können ferner von vornherein alle diejenigen Streptokokken ausgeschaltet werden, die aërob kein Wachstum zeigen, sondern obligate Anaërobier sind.

Während man früher annahm, daß die bei verschiedenen Krankheitsprozessen des Menschen gefundenen Streptokokken verschiedene Arten, Spezies, repräsentierten, ist man jetzt zu der Ansicht gelangt, daß es sich hier nicht um spezifische, voneinander verschiedene Krankheitserreger handelt, sondern um eine und dieselbe Art. Auf diesem unitarischen Standpunkt steht heutzutage die Mehrzahl der Bakteriologen. Namentlich die Untersuchungen von *Koch* und *Petruschky* haben dargetan, daß der gleiche Streptokokkus beim Kaninchen je nach dem Grade seiner Virulenz die verschiedensten Erkrankungen hervorzurufen imstande ist. Nicht nur bei einem und demselben Individuum kann der gleiche Streptokokkenstamm zunächst ein Ery-

sipel, dann davon ausgehend eine Sepsis oder eine eitrige Gelenkentzündung, Perikarditis usw. erzeugen, sondern er kann seine Wirkung auch bei Übertragung auf andere Individuen in verschiedener Weise entfalten. Hierbei spielt, abgesehen von der Virulenz der Streptokokkenstämme, die nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen ist, die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe, die verschiedene Empfänglichkeit der Individuen und endlich die Eingangspforte, also der Infektionsmodus, eine bedeutungsvolle Rolle.

Trotz einer unitarischen Auffassung der Streptokokken ist ohne weiteres das Vorkommen von gewissen Varietäten der Kettenkokken zuzugeben, die differente biologische und kulturelle Merkmale aufweisen und unter Umständen im Tierkörper eine Vorliebe für gewisse Gewebe entfalten, wie beispielsweise die bei Gelenkrheumatismus aus den erkrankten Tonsillen gezüchteten sich auch bei Tieren nach intravenöser Injektion vorwiegend in den Gelenken ansiedeln. Aber solche Eigenschaften werden als weniger ins Gewicht fallend zu betrachten sein, wenn man sieht, daß sie nicht konstant sind. Zu einer Trennung in verschiedene konstante Arten reichen sie jedenfalls nicht aus. Durch akkommodative Züchtung lassen sich bei bestimmten Streptokokkenstämmen gewisse Eigentümlichkeiten künstlich erzeugen bzw. verstärken oder vermindern. Recht augenfällig tritt dies z. B. bezüglich der Virulenz und Pathogenität für Kaninchen oder Mäuse zutage, wenn fortgesetzte Passagen durch die eine oder andere der beiden Tierarten vorgenommen werden.

Die Frage der Differenzierung der Streptokokken ist immer wieder von neuem Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.

So wertvoll die Art des Wachstums in Bouillon für die Unterscheidung von langen und kurzen Kettenkokken ist, weil sie ein konstantes Merkmal abgibt, so wenig ist eine weitere Unterscheidung der bei verschiedenen Krankheitsprozessen gefundenen langen Kettenkokken auf Grund von Unterschieden im Bouillonwachstum möglich. Denn die Art des letzteren ist ebenso wie diejenige des Wachstums in Serum oder Aszitesflüssigkeit großen Schwankungen bei einem und demselben Stamme unterworfen. So kann man beobachten, daß ein Streptokokkus in Bouillon von verschiedenem Alkalitätsgrad bald unter diffuser Trübung des Mediums, bald als flockiger Niederschlag oder in kleinen Krümelchen wächst. Auch die Form der Ketten, mögen sie nun geschlängelt, stark oder schwach gewunden, in Knäuelform oder lose erscheinen, ist in hohem Grade von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig und zur Aufstellung von Varietäten deshalb nicht geeignet.

Schottmüller empfahl die Prüfung der gezüchteten Stämme auf Blutagar (2 Teile Menschenblut + 5 Teile Agar), weil die Hämolysinbildung eine Trennung ermögliche. Er unterscheidet auf Grund seiner Erfahrungen 3 verschiedene Typen: 1. den Streptococcus longus pathogenes s. erysipelatos, der besonders bei schweren Streptokokkeninfektionen, Erysipel, Phlegmone, Sepsis, Puerperalfieber, Scharlach gefunden wird. Dieser erzeugt Hämolysin und bildet dadurch in der Umgebung seiner Kolonien einen breiten hellen Hof. Blutbouillon nimmt durch sein Wachstum eine burgunderrote Farbe an. Pathogenität für Tiere ist stets nachweisbar; — 2. den Streptococcus mitior s. viridans. Dieser wird aus Krankheitsfällen wesentlich milderer Art gezüchtet und bildet kein Hämolysin, verwandelt aber den Blutfarbstoff um seine Kolonien herum in

ein grünes Pigment. Helle Höfe werden nur selten beobachtet und sind dann ganz schmal, sodaß eine Verwechslung mit dem Pathogenes unmöglich ist. Blutbouillon bleibt farblos oder zeigt eine leicht bräunliche Färbung. Für Tiere ist er in der Regel nicht pathogen; — 3. den Streptococcus mucosus, der durch seine Schleimbildung besonders charakterisiert ist, im übrigen aber auf der Blutplatte ebenfalls eine graugrüne Verfärbung des Nährbodens hervorruft.

Die *Schottmüller*schen Angaben sind von den verschiedensten Autoren nachgeprüft worden, eine Einigkeit über die Brauchbarkeit der Blutplatte als Differenzierungsmittel ist aber nicht erzielt worden. Auch die Heranziehung flüssiger Nährböden mit Zusatz von alkalischem defibriniertem Menschen- oder Tierblut, wie sie von *Nieter, Mandelbaum, Meyer* und *Ruppel* vorgeschlagen wurde, hat eine sichere Differenzierung der Streptokokken nicht ermöglicht.

Wir müssen annehmen, daß es innerhalb der Spezies des Streptococcus longus Rassen und Arten gibt, die sich in ihren biologischen und pathogenen Wirkungen verschieden verhalten. Die kulturellen Eigenschaften einschließlich des Verhaltens auf der Blutplatte lassen nur quantitative Unterschiede erkennen, die zudem offenbar Änderungen durch Anpassung unterworfen sind.

Die Prüfung der verschiedenen Streptokokkenkulturen mit Hilfe agglutinierender Sera hat bisher zu allgemein anerkannten Differenzierungsmerkmalen nicht geführt. Bei Versuchen dieser Art bereitet die Herstellung homogener Aufschwemmungen der Streptokokken Schwierigkeiten. Nur bei Kokken, die nicht in längeren Ketten wachsen, genügt es, wenn die Bouillonkulturen wiederholt und längere Zeit, am besten mit sterilen Porzellankügelchen, geschüttelt werden. *Salge* und *Hasenknopf* haben eine Methode empfohlen, bei der die Streptokokken aus Bouillonkulturen abzentrifugiert und in mehrfach gewechselter Kochsalzlösung aufgenommen, dann aber nach Einwirkung von Normalnatronlauge im Achatmörser zerrieben und nach Neutralisierung mit Normalsalzsäure wieder in Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden. Es entsteht auf diese Weise eine homogene, opaleszierende Flüssigkeit, die sich zu Agglutinationsversuchen gut eignet. Der Ausfall der Reaktion, die in hohem Grade von der Zahl und Verschiedenheit der zur Serumgewinnung verwendeten Stämme abhängig ist, wird am besten nach 24stündigem Aufenthalt der Serum-Kultur-Mischungen durch makroskopische Betrachtung beurteilt.

Auf die Kennzeichen, die der Pneumokokkus (auch Streptococcus lanceolatus genannt) und der mit ihm nahe verwandte Streptococcus mucosus gegenüber den oben erwähnten Typen des Streptokokkus bieten, werden wir bei Besprechung der Pneumokokkenkrankheiten (Kap. 27) zurückkommen.

Tierpathogenität.

Die meisten Versuchstiere sind für die beim Menschen gefundenen Streptokokken verhältnismäßig wenig empfänglich. Das gilt namentlich für alle größeren Tiere, Pferde, Esel, Kühe, Schafe, Ziegen, Hunde. Auch bei Katzen, Ratten und Meerschweinchen läßt sich selbst durch Einverleibung großer Mengen von Streptokokken nur selten eine pathogene Wirkung erzielen. Es bleiben für Tierversuche hauptsächlich Mäuse und Kaninchen übrig. Vögel sind vollkommen refraktär. Es gibt Streptokokkenstämme, die für Mäuse sehr infektiös sind und dabei keine sehr hohe Pathogenität für Kaninchen besitzen, aber auch das gegenteilige

Verhalten kommt vor und endlich findet man solche Stämme, die in gleicher Weise für Mäuse wie für Kaninchen virulent sind.

Bei Mäusen kommt es nach Einverleibung virulenter Stämme meist zu einer allgemeinen Infektion, mag man die Bakterien subkutan oder intraperitoneal injizieren. Bei den eingegangenen Tieren finden sich die Kettenkokken nicht nur an der Injektionsstelle, sondern auch im Blut und in allen Organen in großen Mengen. Sehr virulente Stämme töten noch in der Dosis von $^1/_{10\,000}$—$^1/_{100\,000}$ *ccm* einer 2tägigen Bouillonkultur. Je weniger virulent die Streptokokken für Mäuse sind, desto mehr treten die Lokalerscheinungen in den Vordergrund. Es entstehen erysipelartige Hautentzündungen oder Infiltrationen, die in Abszedierung übergehen können. Wenn die Abszesse nach außen durchbrechen, kommen die Tiere häufig mit dem Leben davon. Nach intraperitonealer Injektion wenig virulenter Streptokokken entsteht eine eitrig-fibrinöse Peritonitis, die ebenfalls in Heilung übergehen kann.

Bei Kaninchen ist das Krankheitsbild der experimentellen Streptokokkeninfektionen ziemlich mannigfaltig. Man kann mit Kulturen, die aus menschlichem Erysipel isoliert sind, wenn man als Infektionsstelle das Ohr wählt, je nach dem Virulenzgrad und der injizierten Dosis ein in Heilung übergehendes Erysipel oder einen zu schwerer Phlegmone mit starker Exsudation führenden tödlichen Prozeß herbeiführen, wobei sich die Streptokokken im ganzen Körper unter Erzeugung einer Septikopyämie verbreiten (Taf. **35**, *Fig. 3*). Je virulenter die Streptokokken sind, desto mehr treten im allgemeinen auch hier die Lokalerscheinungen zurück. Die virulentesten Kulturen töten Kaninchen bei subkutaner Einverleibung minimalster Mengen, z. B. von $^1/_{1\,000\,000}$ *ccm* einer 24stündigen Bouillonkultur in das Gewebe des Ohres innerhalb 24—36 Stunden unter Erzeugung einer Sepsis, ohne daß es außer leichter Rötung überhaupt zu lokalen Veränderungen am Ohr gekommen ist. Bei den langsamer verlaufenden Prozessen entstehen nicht nur an der Injektionsstelle starke Infiltrationen, sondern es kommt auch zu Eiterungen in den verschiedenen Organen, besonders in den Nieren, in den Gelenken usw.; ferner entwickelt sich in diesen Fällen oft eine Endokarditis mit Auflagerungen und entzündlichen Verdickungen auf den Herzklappen.

Virulenz-Erhaltung und -Steigerung.

Auf künstlichen Nährböden erhält sich im allgemeinen die Virulenz der Kultur nicht sehr lange. Am geeignetsten für diese Zwecke ist wohl die Verwendung von Nährböden, denen Blut in nativer Form zugesetzt ist. Vielleicht findet eine Gewöhnung der Streptokokken, eine Art Immunisierung gegenüber den bakterienfeindlichen Stoffen des Blutes statt, die ja auch im Tierkörper in Wirkung treten. In der Regel, wenn auch nicht immer, gelingt die Erhaltung und oft sogar eine Steigerung der Virulenz durch Tierpassagen. Oft jedoch nimmt infolge der Passagen die Virulenz für Mäuse und Kaninchen nicht gleichmäßig zu. In manchen Fällen besteht direkt ein Antagonismus, indem Kulturen, die durch Übertragung von Kaninchen zu Kaninchen hochvirulent für diese Tierart geworden sind, ihre pathogenen Eigenschaften, die sie für Mäuse besessen hatten, verlieren und umgekehrt.

Wie man aus der Virulenz einer Streptokokkenkultur für eine Tierart keine Schlüsse auf diejenige für eine andere Tierart ziehen kann, so ist es vor allen Dingen auch nicht erlaubt, aus den Ergebnissen der Tierversuche auf die Pathogenität der aus dem Menschen gezüchteten Kulturen für die Spezies Mensch zu schließen.

Unsere Kenntnisse über die Giftwirkung der Streptokokken sind noch sehr lückenhaft. Obwohl es einer größeren Anzahl von Forschern, z. B. *v. Lingelsheim, Aronson* u. a., bei verschiedenen Streptokokkenstämmen gelungen ist, in flüssigen Kulturen lösliche Toxine nachzuweisen, ist man doch über die Bedingungen dieser Giftbildung nur wenig orientiert. Auch handelt es sich nur um recht minimale Giftmengen, die bisher in künstlichen Nährböden festgestellt wurden. Aber auch die Toxizität der Leibessubstanz der Streptokokken ist nur außerordentlich gering, wie *v. Lingelsheim* u. a. zeigen konnten. Die Zahl der im Organismus, besonders beim Eindringen in die Blutbahn zugrunde gehenden Kokken muß jedenfalls sehr groß sein, um die nötigen Mengen an Endotoxinen zu liefern. Auf die Wirkung von Giftstoffen, die vielleicht nur im infizierten Körper des Menschen und der Tiere gebildet werden, ist die ausgedehnte fettige Degeneration des Parenchyms der Organe zurückzuführen, die sich bei der Obduktion von Menschen und Tieren, die einer Streptokokkeninfektion erlagen, namentlich an den Herzmuskeln, an Leber, Niere und Milz nachweisen läßt.

Giftwirkung.

Es läßt sich also die außerordentlich stürmische Allgemeinwirkung, die wir bei vielen, scheinbar lokal begrenzten Streptokokkeninfektionen des Menschen sehen und wohl nur als Ausdruck einer Giftwirkung auffassen können, mit unseren bisherigen Kenntnissen über die Streptokokkengifte nicht recht erklären. Es ist ja möglich, daß die Streptokokken im lebenden Körper in anderer Weise als in unseren künstlichen Nährmedien Gifte erzeugen. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um den Mechanismus dieser Erscheinungen aufzuklären.

Experimentell sichergestellt ist dagegen die Giftwirkung mancher Streptokokken gegenüber den roten Blutzellen. Sie läßt sich sowohl in festen wie flüssigen Nährböden, die mit Blut (ca. 1 *ccm* Blut auf 20 *ccm* Nährboden) versetzt sind, beobachten. Die flüssigen Nährböden werden durch die Hämolysine lackfarben, die festen lassen einen hellen Hof um die Kolonien als Wirkung der Hämolysine erkennen. Wie bereits besprochen wurde (S. 400), besitzen alle Stämme des echten Streptococcus pathogenes (Typus I *Schottmüllers*) die Fähigkeit, Hämolysin zu bilden. In Filtrate von Bouillonkulturen geht das Hämolysin nur in ganz geringer Menge über. Es ist wohl anzunehmen, daß auch im lebenden Organismus die Hämolysine keine sehr große Rolle spielen.

Hämolysinbildung.

Eine ganze Reihe pathologischer Prozesse wird durch die Kettenkokken allein verursacht oder aber, wenn sie als Mischinfektionserreger neben anderen Mikroorganismen auftreten, mitbedingt. Trotz der großen Verschiedenheiten, die diese Krankheitsprozesse bezüglich ihrer Lokalisation, der klinischen Erscheinungen oder der pathologisch-anatomischen Veränderungen bieten können, sind, wie bereits ausgeführt, die aus ihnen gezüchteten Streptokokken als e i n e Art aufzufassen, innerhalb deren man höchstens mehrere Typen (s. S. 400) unterscheiden kann.

Pathogenität für den Menschen.

Eine reine Streptokokkeninfektion ist das Erysipel. Es beginnt nach einer Inkubation von 15—60 Stunden und setzt mit Schüttelfrost ein. Bei dieser Infektionskrankheit ist die Tendenz zur Ausbreitung besonders charakteristisch. Es besteht Hyperämie, Schwellung der Haut und eine nicht unerhebliche seröse Durchtränkung der Gewebe. Die Epidermis wird in Blasen abgehoben. Außer den bereits geschilderten lokalen Symptomen wird in der Regel Erbrechen und starke Abgeschlagenheit

Erysipel.

beobachtet. Das Fieber kann kontinuierlich oder aber durch tiefe Remissionen unterbrochen sein und fällt beim Eintritt der Genesung kritisch ab. Die Krankheitsdauer beträgt meist 6—14 Tage. Nicht selten werden jedoch auch abortive Formen des Erysipels beobachtet, die nach stürmischem Beginn in 1—2 Tagen oft ganz unerwartet in Heilung übergehen. Beim Eintritt der Heilung kommt es zur Schuppenbildung an denjenigen Stellen der Haut, über die das Erysipel hingegangen war. Man findet die Streptokokken, wenn man Schnitte durch exzidierte Hautstückchen macht, hauptsächlich in den Lymphgefäßen, die oft ganz von ihnen erfüllt sind. Von hier aus findet ein ununterbrochenes Eindringen der Infektionserreger zunächst in die nächstgelegenen Lymphdrüsen statt, die in manchen Fällen wie ein Filter die Keime zurückhalten. Sehr häufig aber schließt sich an die primäre Infektion der Haut und Lymphwege eine solche des Blutes an.

Das Erysipel, auch „Wundrose" genannt, gehört zu den Wundinfektionskrankheiten, d. h. die Infektionserreger dringen von Wunden aus in den Organismus ein. Auch bei den in scheinbar völlig unverletzten Hautpartien sich entwickelnden Erysipelen findet man bei genauerem Nachsuchen fast stets kleinste Schrunden oder Epitheldefekte in der Kutis. Mit Vorliebe beginnt die Erkrankung in den in der Nähe der Übergangsfalten gelegenen Schleimhäuten, z. B. der Nasenschleimhaut, und breitet sich auf die äußere Haut per continuitatem aus. Umgekehrt können aber auch Erysipele der Haut auf Schleimhäute übergreifen.

Nicht alle Menschen sind gleich empfänglich für diese Krankheit. Es gibt Individuen, die während eines langen Lebens nie an Erysipel erkranken, während andere mit kurzen Zwischenräumen immer wieder davon befallen werden. Man pflegt in dem letzteren Falle von „habituellem Erysipel" zu sprechen. Am häufigsten sind die immer wiederkehrenden Gesichtserysipele, die bis zur Grenze der behaarten Kopfhaut gehen.

Da die Streptokokken wesentlich in den Lymphspalten der Haut sitzen und nicht an die Oberfläche gelangen, so ist das Erysipel nicht sehr ansteckend, doch können von den Blasen und Schuppen der Haut aus Keime verstreut werden. In der vorantiseptischen Zeit, als die von *Lister* eingeführte Methode noch nicht Gemeingut der Ärzte war, wurde in Hospitälern, Kriegslazaretten usw. die Mehrzahl der Wunden mit Streptokokken infiziert. An die Wunderysipele schließen sich häufig Abszedierungen im Unterhautzellgewebe oder in den regionären Lymphdrüsen, in welche die Kokken verschleppt sind, an. Auch in die unter der erysipelatösen Haut liegenden Körperteile werden die Streptokokken auf dem Wege der Lymphbahnen häufig verschleppt, so namentlich in die Gelenke, serösen Häute und in die Hirnhäute. Nicht selten sind in der erysipelatösen Haut, besonders aber in den subkutanen Herden und Drüsenabszessen neben den Kettenkokken Staphylokokken vorhanden. Durch das Hinzutreten dieser Mischinfektion kann das klinische Bild und der Verlauf nicht unerheblich modifiziert werden.

Erysipeloid. An der Hand kommen bei Menschen, die mit Fleisch von Tieren zu tun haben, gelegentlich entzündliche Erkrankungen vor, die große Ähnlichkeit mit dem Erysipel haben und bisher ätiologisch auf Streptokokkeninfektion zurückgeführt werden. Zweifellos ist ein Teil dieser „Erysipeloide" auch tatsächlich durch Streptokokken bedingt, die bei Verletzungen in die Haut der Finger eindringen. Aber ein Teil dieser

Erkrankungen ist auf eine Infektion mit Erregern des Schweinerotlaufs zurückzuführen. Die bakteriologische Untersuchung gibt Aufschluß darüber, ob es sich im Einzelfalle um das eine oder andere ätiologische Moment handelt. *J. Rosenbach* hat weiterhin erysipelartige Erkrankungen der Finger beschrieben und als Erysipeloid bezeichnet, die er klinisch von den Schweinerotlauferkrankungen abtrennen möchte. Die bei ihnen als Erreger gefundenen Bazillen sollen von dem Rotlaufbazillus verschieden sein. Obwohl gewisse morphologische und biologische Differenzen zwischen dem Rotlaufbazillus und dem Erysipeloidbazillus *Rosenbachs* bestehen, spricht doch vieles für ihre Identität. Der Name „Erysipeloid" sollte für diese gutartigen, auch klinisch von der Streptokokkeninfektion verschiedenen und durch Rotlaufbazillen bzw. die Erysipeloidbazillen *Rosenbachs* verursachten erysipelähnlichen Erkrankungen reserviert werden.

Sepsis.

Das Vorhandensein von Streptokokken im Blut, das, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, weit häufiger ist, als man früher annahm, berechtigt noch nicht ohne weiteres, von einem septischen Zustande zu sprechen. Vielmehr kommt es erst dann zur Entwicklung des als Streptokokkensepsis bezeichneten Krankheitsbildes, wenn die Krankheitserreger in größerer Menge in die Blutgefäße übertreten und sich dort vermehren. Dieser Fall kann eintreten, wenn ein Durchbruch von streptokokkenhaltigem Material, z. B. aus Abszessen, in arrodierte Gefäße stattfindet, oder wenn mit infizierten Thromben, z. B. bei Puerperalsepsis, immer wieder ein Nachschub der Streptokokken in den Blutkreislauf erfolgt, oder drittens, wenn durch langwierige Krankheitsprozesse irgendwelcher Art, z. B. Empyem, die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber den Streptokokken erschöpft ist, oder endlich viertens, wenn ganz besonders virulente Streptokokken, z. B. bei Obduktionen septischer Leichen oder chirurgischen Operationen bei foudroyanter Sepsis, in kleine Wunden an den Händen des Arztes gelangen. In diesen Fällen entsteht sehr oft eine rasch tödlich verlaufende Blutinfektion, ohne daß außer Lymphangitis und Drüsenschwellung nennenswerte Lokalveränderungen auftreten.

Mit den Streptokokken dringen vielfach auch Staphylokokken in das Blut ein. Da diese aber auch für sich allein septische Prozesse mit ähnlichen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden verursachen können wie die Streptokokken, muß man die septischen Erkrankungen nach ihrer Ätiologie als Streptokokken- und Staphylokokkensepsis oder als Mischform streng auseinanderhalten. Das Krankheitsbild, der Verlauf und die durch die Infektion im kranken Körper gesetzten Veränderungen sind außerordentlich verschieden, je nachdem die eine oder andere Form vorliegt. Endokarditis, Embolien, Thrombosen, Metastasen in inneren Organen und Gelenken kommen auch bei der Streptokokkensepsis vor. Charakteristisch für diese ist aber die Fieberkurve mit tiefen Remissionen und meist abends und morgens eintretenden entsprechenden Exazerbationen.

Besonders gefürchtet ist die puerperale Sepsis. Die Infektion erfolgt hier häufig dadurch, daß während oder kurz nach der Geburt durch die Hand des Arztes oder der Hebamme der Infektionsstoff von außen in den Genitaltraktus gebracht wird. Da aber puerperale Sepsis auch bei Frauen vorkommt, die weder während der Schwangerschaft, noch im Verlauf der Geburt oder kurz nach dieser irgendwie

vaginal untersucht wurden, so halten viele Gynäkologen eine Autoinfektion für möglich. Man hätte demnach anzunehmen, daß sich virulente Streptokokken dauernd in der Vagina mancher Frauen finden oder daß sie während der Gravidität auf irgend eine Weise in den Genitaltraktus der Schwangeren eingebracht sind. Im normalen Vaginalsekret, das sauer reagiert, gehen die Streptokokken nach *Doederleins* Untersuchungen rasch zugrunde, in dem alkalisch reagierenden Scheidenschleim aber, wie er sich bei manchen chronisch-entzündlichen Schleimhauterkrankungen findet, können sie sich lange Zeit lebend und virulent erhalten und dann von hier aus gelegentlich Infektionen hervorrufen. Wenngleich diese Theorie von manchen Autoren angefochten wird, so dürfte es wohl ziemlich sicher sein, daß pathologische Prozesse des Genitaltraktus, welche die häufigste Ursache der Veränderung des normalen Scheidensekretes sind, bei dem Zustandekommen der sog. Autoinfektion eine bedeutsame Rolle spielen. Die Infektionserreger siedeln sich in der Schleimhaut der Vagina an und dringen in die Wundhöhle, die der Uterus nach der Geburt bildet, ein. Die Geburt wirkt wahrscheinlich auch insofern disponierend für das Zustandekommen der Infektion, als der weibliche Organismus durch die Gravidität und den Geburtsakt selbst meist erheblich geschwächt ist. Zunächst wird in der Regel der Uterus von den Streptokokken durchsetzt (Metritis), häufig tritt eine Parametritis hinzu. Beim Auftreten thrombotischer Prozesse kann dann eine meist tödlich verlaufende Sepsis sich anschließen, bei der namentlich infektiöse Embolien deletär sind.

„Kryptogenetische" Septikopyämie.

Die Tatsache, daß die Streptokokken fast an allen Teilen der äußeren Haut und der Schleimhaut in den Körper eindringen und bei nur geringfügigen Lokalerscheinungen in das Lymph- und Blutgefäßsystem gelangen können, bringt es mit sich, daß es in vielen Fällen nicht gelingt, den Ausgangspunkt oder die Eintrittspforte für eine septische Streptokokkeninfektion zu finden. Man hat diese Art von Sepsis, um ihre Entstehung im Gegensatz zu anderen, von nachweisbaren Eintrittspforten aus entstandenen Infektionen zu kennzeichnen, auch „kryptogenetische" Septikopyämie genannt.

Streptokokkeninfektionen des Darmes.

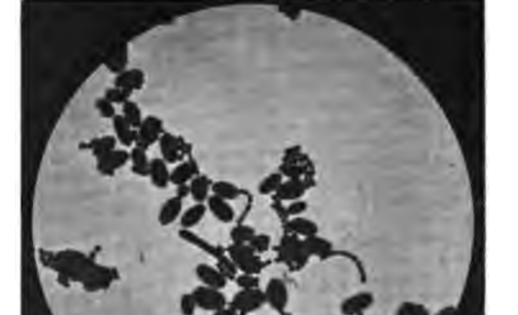
Bei Säuglingen und kleineren Kindern, die vorwiegend Milchnahrung genießen, kommen akut verlaufende Darmkatarrhe mit Ausscheidung massenhafter Streptokokken in den Dejekten vor. Diese Erkrankungen verlaufen vielfach unter dem Bilde der Cholera nostras und führen oft unter stürmischen Erscheinungen zum Tode. Bei der Obduktion zeigt sich der ganze Dünndarm stark entzündet. Die Schleimhaut ist dunkelrot, geschwollen und von zahlreichen Kettenkokken durchsetzt, an deren ätiologischer Bedeutung bei diesen Erkrankungen nicht zu zweifeln ist.

Streptokokken als Mischinfektionserreger.

So mannigfaltig auch die Krankheitsprozesse sind, in denen Streptokokken als alleinige Erreger gefunden werden, so gibt es doch auch nicht minder zahlreiche Krankheiten, bei denen die Kettenkokken als misch- oder sekundärinfizierende Mikroben neben teils bekannten, teils noch unbekannten Erregern eine bedeutende Rolle spielen. Am konstantesten siedeln sie sich bei Diphtherie, Gelenkrheumatismus, Scharlach, Pocken und der chronischen Lungentuberkulose in den Krankheitsherden selbst an und führen durch ihre Verbreitung in dem schon geschwächten Körper schwere Komplikationen herbei. Bei Krankheiten mit noch unbekannten Erregern, z. B. Scharlach, Gelenkrheuma-

tismus, Pocken, haben einige Forscher sie wegen ihres geradezu konstanten Vorkommens in den Krankheitsprodukten irrtümlicherweise für die spezifische Ursache gehalten. Meistens folgen die Streptokokken wohl den spezifischen Mikroben nach, indem sie sich in den Geweben an deren Eintrittspforte, z. B. in den Tonsillen bei Scharlach und Diphtherie, festsetzen und später in die inneren Organe verschleppt werden. Es kommt aber auch vor, daß sie der eigentlichen primären Krankheit vorarbeiten, z. B. bei der chronischen Lungentuberkulose. Die Drüsenschwellungen, die sich im Anschluß an manche Infektionskrankheiten einstellen und oft so lange bestehen bleiben, sind vielfach durch Streptokokkeninvasion bedingt. Man kann behaupten, daß die Kettenkokken im allgemeinen den Krankheitsprozeß ungünstig beeinflussen. Auch bezüglich der Angina, soweit sie als selbständige Krankheit auftritt, ist die Frage, ob die bei ihr wohl regelmäßig anzutreffenden Streptokokken die alleinige Ursache oder Mischinfektionserreger sind, noch unentschieden. Es ist selbstverständlich, daß alle Mandelentzündungen, die als Teilerscheinung spezifischer Krankheiten auftreten (z. B. die Angina bei Scharlach, Gelenkrheumatismus, Lues) oder durch andere spezifische Erreger hervorgerufen werden, nicht hierher gehören. Aber selbst bei der idiopathischen Angina, bei der ausschließlich Streptokokken gefunden werden, ist die Möglichkeit vorhanden, daß die Kettenkokken nur die Rolle der Mischinfektionserreger bei noch unbekannter Krankheitsursache spielen. Auch bei Masern und Keuchhusten begegnen wir den Kettenkokken als Mischinfektionserregern. Sie finden sich bei beiden Krankheitsprozessen nicht nur auf der Oberfläche der erkrankten Schleimhaut des Respirationstraktus, sondern als Erreger pneumonischer Prozesse in den durch die primäre Krankheit geschädigten Teilen der Lunge. Sie werden hier nicht minder selten die Veranlassung zu einem tödlichen Prozeß wie in der tuberkulös veränderten Lunge. Bei allen diesen Krankheiten erscheinen sie auch im Sputum.

Fig. 50.



Soorpilze mit Streptokokken bei Angina.

Während die Streptokokken bei den meisten Erkrankungen als Mischinfektionserreger eine Verschlimmerung des primären Leidens herbeiführen, sind ihnen bei einigen Krankheiten Heilwirkungen nachgerühmt worden. So soll die experimentelle Milzbrandinfektion bei manchen Tieren durch gleichzeitige Streptokokkeninfektion günstig beeinflußt werden. Lupus soll zuweilen durch Erysipel zur Rückbildung oder wenigstens zum Stillstand gebracht worden sein, und namentlich wird dies behauptet für gewisse Formen der Karzinome und anderer maligner Tumoren der Haut. Die günstige Beeinflussung der Streptokokkeninfek-

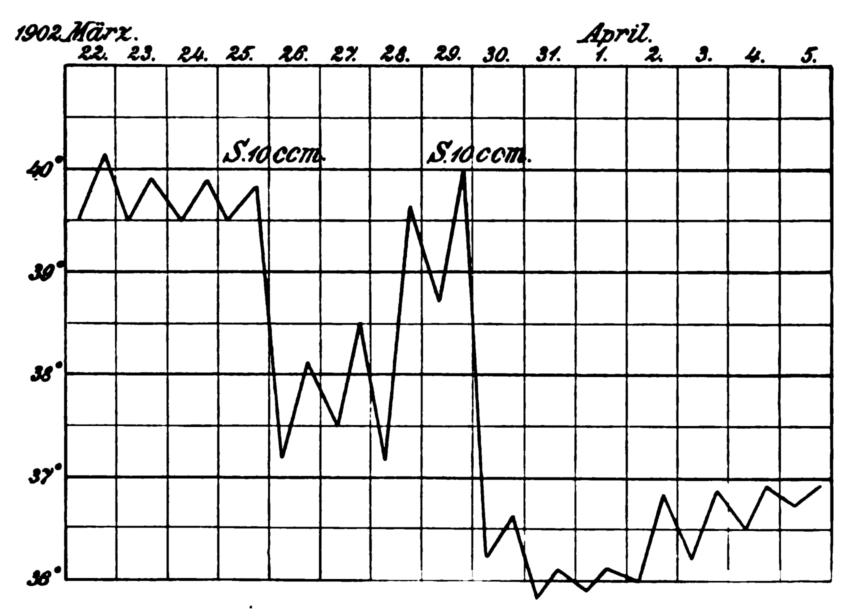
tion ist jedoch in allen diesen Fällen meist nur vorübergehend und keineswegs sicher.

Diagnose der Streptokokkeninfektionen.

Die bakteriologische Diagnose der Streptokokkenkrankheiten ist meist recht einfach. Es genügt häufig, mikroskopische Präparate anzufertigen, die mit Fuchsin, *Löffler*schem Methylenblau sowie nach der *Gram*schen Methode gefärbt werden. In vielen Fällen wird so unschwer der Nachweis der Streptokokken gelingen. Wo aber das mikroskopische Präparat keine sicheren Ergebnisse liefert, ist die Züchtung auf Traubenzuckeragar heranzuziehen, der mit Pepton Chapoteaut hergestellt ist. Will man in erkrankten Hautpartien Streptokokken mit Sicherheit nachweisen, so muß man kleine oberflächliche Hautstückchen exstir-



Fig. 51.



Nephritis mit Pleuritis, Bronchopneumonie und Peritonitis (Beobachtung von *Tavel*). Unmittelbar nach der Seruminjektion fällt jedesmal das Fieber.

picren und von den zerquetschten Partikelchen mikroskopische Präparate anfertigen und Kulturen anlegen. Bei der Untersuchung von Blut, in dem keine konkurrierenden saprophytischen Keime zu erwarten sind, ist die Aussaat größerer Mengen auf Agarplatten und in Bouillonkölbchen empfehlenswert. Man entnimmt mittelst steriler Spritze 5—10 *ccm* Blut aus der Armvene und beschickt die genannten Nährböden mit je $^1/_2$—1 *ccm*. Auch die Übertragung des so gewonnenen Blutes direkt auf empfängliche Versuchstiere führt vielfach zum Ziel. *Petruschky* gelang es häufig, die im Blute kreisenden Streptokokken dadurch nachzuweisen, daß er das Blut in Menge von $^1/_2$—1 *ccm* auf Mäuse intraperitoneal verimpfte. Als sicheres Kennzeichen der gezüchteten Kettenkokken gilt neben der Tierpathogenität die Bildung von langen Ketten in Bouillon.

Prophylaxe. Die Prophylaxe der Streptokokkeninfektionen deckt sich mit derjenigen der Wundinfektionskrankheiten im allgemeinen und besteht in größter Sauberkeit bei der Körperpflege überhaupt und peinlichster Befolgung der aseptischen und antiseptischen Maßnahmen auch bei den geringfügigsten Verletzungen.

Immunität. Mit großem Eifer haben die Bakteriologen versucht, auch auf dem Wege der spezifischen Immunisierung den Streptokokkeninfektionen entgegenzutreten. Was zunächst die aktive Immunität des Menschen betrifft, so hat es ja den Anschein, als ob bei manchen Menschen, z. B. den an habituellem Erysipel Leidenden, eine echte Immunität durch das Überstehen dieser Streptokokkeninfektion nicht zustande kommt. Nun bilden solche Personen wohl aber eine Ausnahme, und auch bei

Fig. 52.

Puerperalinfektion (Beobachtung von *Tavel.*)
Auch hier folgt der Seruminjektion jedesmal ein Abfall des Fiebers.

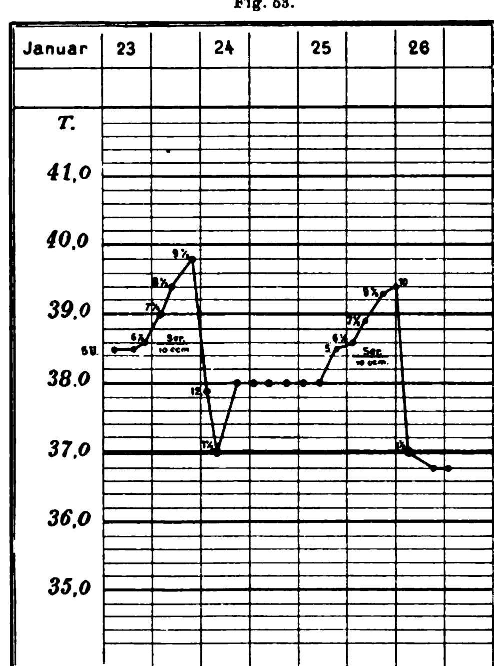
diesen müssen im Momente, als die Krankheit zur Heilung gelangte, spezifische Immunstoffe gebildet sein, denn sonst wäre eben die Erkrankung nicht in Genesung übergegangen. Es treten hier also wohl Heilkörper auf, aber der Vorgang der aktiven Immunisierung verleiht keinen langdauernden Schutz. Bei Tieren, die für Streptokokkeninfektion empfänglich sind, gelingt es jedenfalls durch geeignete Vorbehandlung stets, eine Immunität gegen die sicher tödliche Dosis virulenter Streptokokken herbeizuführen. Man beginnt mit der Einführung abgetöteter Kulturen und läßt dieser die Injektion abgeschwächter und endlich virulenter Kulturen folgen, zunächst in kleinen, dann in immer größeren Dosen. Pferde und Kaninchen sind von den verschiedensten Forschern auf diese Weise teils subkutan, teils intravenös immunisiert worden. Meist werden hierzu Bouillonkulturen, in denen die Bakterienleiber enthalten sind, benutzt.

Streptokokkengifte haben, weil sie in so außerordentlich geringer Menge in den Kulturen gebildet werden, bei der Immunisierung nur eine geringe Bedeutung.

Streptokokkenserum.

Streptokokkensera werden hauptsächlich von *Aronson, Marmorek* und *Tavel* hergestellt. Die Hauptunterschiede der einzelnen Präparate bestehen darin, daß entweder ein durch zahlreiche Kaninchenpassagen für Tiere virulent gemachter Streptokokkenstamm *(Marmorek)* oder möglichst viele, aus den verschiedensten Streptokokkenkrankheitsprozessen des Menschen ohne Einschaltung von Tierpassagen gewonnene und fortgezüchtete Kulturen *(Tavel)* benutzt werden. Es handelt sich also bei dem *Marmorek*schen Serum um ein monovalentes, bei dem *Tavel*schen aber um ein sogenanntes polyvalentes Streptokokkenserum. Einen Mittelweg hat *Aronson* eingeschlagen dadurch, daß er Pferde teils mit virulenten Passagestämmen, teils mit avirulenten menschlichen Originalstämmen immunisiert und dann die Sera der verschiedenen Pferde mischt. Neuerdings hat *Ruppel* dieses Verfahren noch verbessert, indem er jedem mit den Originalstämmen immunisierten Pferd zugleich eine virulente Passagekultur einspritzt, sodaß also die von der letzteren erzeugten Antikörper als Indikator für den Gehalt des Serums an Immunitätseinheiten dienen. Es fehlt bei dieser Methodik aber noch der Nachweis, daß die Antikörper erzeugende Fähigkeit der tierpathogenen und avirulenten Kulturen gleich ist.

Fig. 53.

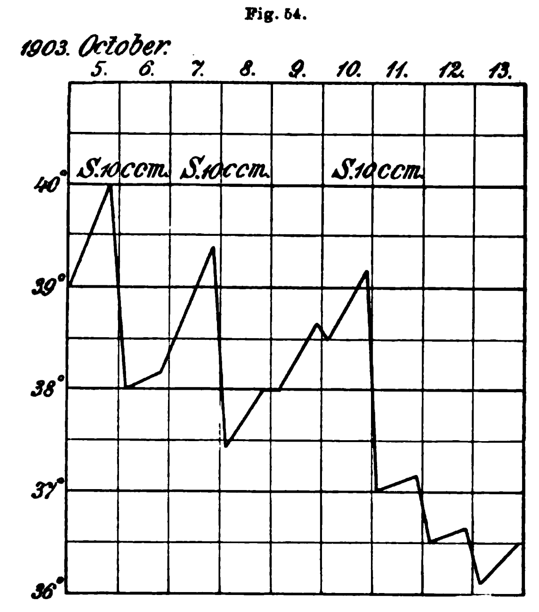


Erysipel und Streptokokkennephritis, die beide zur raschen Heilung gelangen. Temperaturabsturz einige Stunden nach der Seruminspritzung (Beobachtung von *Tavel* und *Stooss*).

Nach den bisherigen therapeutischen Erfahrungen dürfte den polyvalenten Streptokokkenpräparaten unbedingt der Vorzug vor den monovalenten zu geben sein, denn die immunisatorischen Differenzen der einzelnen Streptokokkenstämme sind ganz evident und konstant. Es läßt sich experimentell immer wieder zeigen, daß ein mit e i n e m Stamm hergestelltes Serum im Tierversuch meist nur gegen diesen e i n e n Stamm und eine kleine Anzahl anderer Stämme schützt bzw. nach eingetretener Infektion deutlich heilende Wirkungen besitzt, nicht dagegen alle Stämme beeinflußt. Nach *Wassermann* sind diese immunisatorischen Unterschiede im Sinne der *Ehrlich*schen Theorie auf Unterschiede im Bau des Rezeptorenapparates der einzelnen Streptokokkenstämme zurückzuführen. Die Polyvalenz ist nicht in dem Sinne aufzufassen, als ob

die aus verschiedenen Krankheitsprozessen isolierten Streptokokkenstämme sich immunisatorisch verschieden verhielten. Das ist keinesfalls immer notwendig. In dieser Beziehung wäre von einem polyvalenten Serum nach unserer heutigen unitarischen Auffassung der bei den verschiedenen Krankheitsprozessen (Erysipel, Abszeß, Angina, Sepsis, Wundeiterung, Puerperalinfektion etc.) vorkommenden und diese bedingenden Streptokokkenstämme eine besondere Wirksamkeit nicht zu erwarten. Ein in diesem Sinne polyvalentes Serum wurde schon vor längerer Zeit von *Denys* und *van der Velde* empfohlen, die für die Immunisierung Streptokokkenstämme benutzten, die aus möglichst allen Streptokokken-Krankheitsprozessen gewonnen waren. Die theoretische Begründung für die Auswahl so vieler verschiedener Stämme, die *Wassermann* und *Tavel* aufgestellt haben, ist derjenigen von *Denys* vorzuziehen. Daß aber die Polyvalenz der Streptokokkensera für die Praxis und Therapie von Bedeutung ist, ergeben die von *Denys*, *Aronson* und *Tavel*, sowie von *Moser* und *Menzer* *) gesammelten therapeutischen Erfolge beim kranken Menschen. Auch andere Autoren, namentlich Chirurgen, haben bei akuten wie chronisch — gerade bei chronischen Infektionen hat *Kocher* so häufig Heilung mit dem Serum erzielt — verlaufenden Streptokokkeninfektionen zum Teil recht günstige Erfahrungen mit diesen Serumpräparaten gemacht. Ein statistischer Nachweis für die therapeutische Wirksamkeit des Streptokokkenserums läßt sich allerdings aus den jedem Arzte bekannten Gründen nur außerordentlich schwer erbringen, schon deshalb, weil die Mortalität bei diesen Krankheitsprozessen sich schwer in Zahlen ausdrücken läßt, und weil viele Erkrankungen auch ohne Serumanwendung einen günstigen Heilverlauf zeigen. Wenngleich nun das Streptokokkenserum bei manchen Krankheitsfällen im Stiche läßt, weil schon eine zu starke Überschwemmung des Körpers mit Streptokokken und deren sekundäre Ansiedlung in den verschiedensten Organen erfolgt ist, oder weil von abgekapselten Eiterherden aus dauernd große Mengen von Streptokokken

Fig. 54.



Erysipelas faciei mit Zeichen der septischen Allgemeininfektion (Beobachtung von *Tavel*). Einige Stunden nach jeder Seruminjektion Abfall des Fiebers.

*) Das „Scharlachserum", das *Moser* durch Immunisierung von Pferden mit den bei Skarlatina vorkommenden Streptokokken herstellt, sowie das Serum, das von *Menzer* mit den als Mischinfektionserreger bei Gelenkrheumatismus gefundenen Streptokokken gewonnen wird, sind nichts anderes als polyvalente Streptokokkensera.

ins Blut gelangen, oder weil das Serum auf einzelne Streptokokkenstämme immer ohne Wirkung bleibt, weiter vielleicht auch aus Ursachen, die wir noch nicht kennen, so sind doch viele Ärzte auf Grund eklatanter Erfolge Anhänger der Serumtherapie geworden. Die in den Fig. 51—54 wiedergegebenen Temperaturkurven demonstrieren die Wirksamkeit der Serumtherapie in einigen typischen Fällen.

Die Frage, worauf die Wirksamkeit des Streptokokkenserums beruht, ist noch keineswegs ganz entschieden. Daß Antitoxine in nennenswerter Menge in ihm nicht vorhanden sind, scheint wohl festzustehen; auch auf die Anwesenheit von Bakteriolysinen und Bakteriotropinen läßt sich die Wirksamkeit des Streptokokkenserums allein nicht zurückführen. Man wird auch hier am besten tun, ähnlich wie bei dem Pestserum, die Wirksamkeit des Serums als eine anti-infektiöse im allgemeinen zu bezeichnen.

Besondere Schwierigkeiten bereitet die Wertbestimmung des Streptokokkenserums; der Tierversuch läßt hier deshalb vielfach im Stich, weil die monovalenten Sera ja nur gegen eine Minderzahl von Streptokokkenstämmen schützen und man deshalb ein für einzelne Stämme hochwertiges Präparat nicht ohne weiteres allgemein als hochwertig bezeichnen kann. Auch die polyvalenten Sera versagen trotz der größeren Breite ihrer Wirksamkeit vielfach gegenüber den hochvirulenten Stämmen, die man zur Prüfung im Tierversuch heranziehen muß.

Über die Schutzwirkung des Streptokokkonserums sind wenig zuverlässige Erfahrungen gesammelt. Seit die Antisepsis und Asepsis in der Chirurgie allgemein angewandt werden, hat die Verwendung eines gegen Wundinfektion schützenden Serums wenig Bedeutung. Dagegen sind namhafte Autoren auf Grund ihrer Erfahrungen für prophylaktische Injektionen von Streptokokkenserum bei Scharlach und auch bei schwierigen Entbindungen und gynäkologischen Operationen eingetreten.

Streptokokken bei Tierkrankheiten.

Bei Tieren sind mehrfach Streptokokken, welche die *Gram*sche Färbung nicht annehmen, aber die Gelatine verflüssigen, als Krankheitserreger beschrieben worden, so bei der Druse und Brustseuche der Pferde, ferner bei der Euterentzündung der Kühe. Die meisten Forscher nehmen jetzt an, daß die Erreger der Druse und Brustseuche noch unbekannt und die bei ihnen gefundenen Kettenkokken nur sekundär infizierende Bakterien sind, die sich in der erkrankten Lunge bei der Brustseuche, in der erkrankten Nasenschleimhaut und den geschwollenen Drüsen bei der Druse ansiedeln. Die Euterentzündung der Kühe aber ist wahrscheinlich durch eine besondere Streptokokkenart bedingt. Auch diese Kokken der Euterentzündung unterscheiden sich von den beim Menschen vorkommenden Kokken durch ihre Tierpathogenität, die für Meerschweinchen besonders groß ist, ferner durch die Fähigkeit Gelatine zu verflüssigen und durch ihr Verhalten zur *Gram*schen Färbung.

Literatur.

v. Lingelsheim, Streptokokken. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorgan., Bd. 3 (1903).
v. Lingelsheim, Streptokokkenimmunität. Ebenda, Bd. 4 (1904).
Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, Vogel, 1878.
Fehleisen, Ätiologie des Erysipels. Berlin, Fischer, 1883.
Nieter, Zur Streptokokkenfrage. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56 (1907).

Mandelbaum, Zur Streptokokkenfrage. Ebenda, Bd. 58 (1907).
E. Fraenkel, Über menschenpathogene Streptokokken. Münchener med. Wochenschr., 1905.
Marmorek, Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. Berliner klin. Wochenschr., 1902.
Neufeld u. *Töpfer,* Über die Antikörper der Strepto- und Pneumokokkenimmunsera. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Menzer, Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Bibl. v. *Coler,* Bd. 13, Berlin, Hirschwald, 1902.
Neufeld u. *Rimpau,* Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51 (1905).
Henle, Von den Kontagien und Miasmen und den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten. Berlin 1840.
Ogston, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 25, 1880.
Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, 1884.
Tavel u. *Krumbein,* Mitteil. aus Kliniken und klin. Instituten der Schweiz. Bd. 3, Serie II, Heft 11.
Kurth, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 7 u. 8.
Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12.
Kirchner, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 11.
Lexer, Archiv f. klin. Chir., Bd. 57, S. 879.
Stooss, Mitteil. aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz, 3. Reihe, H. 1.
Spengler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, S. 343.
Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., 1893, S. 317 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17.
v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr., 1890.
Kocher u. *Tavel,* Vorlesungen über die chirurgischen Infektionskrankheiten. 2. Aufl., Jena, G. Fischer, 1909.
Emmerich u. *di Mattei,* Fortschritte der Medizin, 1887.
Petersen, Beiträge z. klin. Chir., Bd. 17, H. 2.
Denys u. *Marchand,* Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection du sérum antistreptococcique du cheval etc. Bruxelles, Hayez, 1896.
Aronson, Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkensera. Berliner klin. Wochenschr., 1896, 1902 u. 1903.
Tavel, Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1899 und Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 50.
Moser, Verhandlungen des Kongresses deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsbad 1902.
Schwoner, Streptokokkenserum. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung, herausgeg. von *Kraus* u. *Levaditi,* Bd. 2, Jena, G. Fischer, 1909.
Rosenbach, Studien über Erysipeloid, Schweinerotlauf und Mäusesepsis. Zeitschr. f Hyg., Bd. 63, 1909.

27. VORLESUNG.

Pneumokokken-Krankheiten, im besonderen Pneumonie.

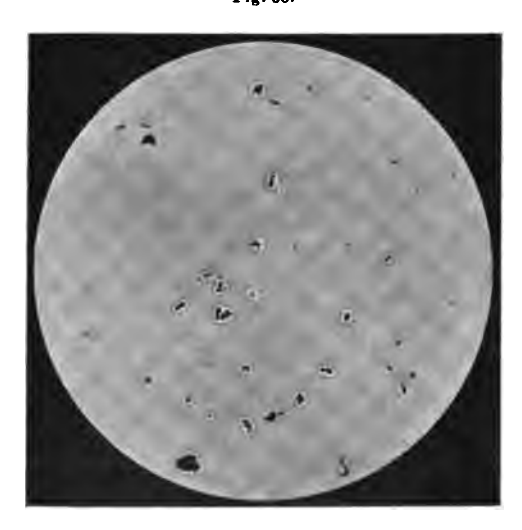
Geschichtliches und Einleitung.

Der Erste, der bestimmte Mikroorganismen als Erreger der Pneumonie ansprach, war im Jahre 1875 *Klebs*. Damals waren jedoch die bakteriologischen Methoden noch nicht genügend ausgebaut, um eine Differenzierung der Bakterien zu ermöglichen. Deshalb sind die Bakterienbefunde, die *Klebs* und *Eberth* bei Pneumonikern feststellten, nicht von großer Bedeutung geworden. In Schnitten von pneumonisch infiltrierten Lungen wurden dann von *R. Koch, Friedländer* u. a. Kokken nachgewiesen. Auch *v. Leyden* fand Kokken in dem mittelst Punktion erhaltenen Lungengewebssaft. Sobald *Kochs* Methodik der Bakterienzüchtung auf festen Nährböden bekannt geworden war, versuchten *Friedländer, A. Fränkel* und *Weichselbaum* die bei Pneumonie gesehenen Mikroorganismen zu züchten. *Friedländer* isolierte, da er nur Gelatinestrichkulturen anlegte, seinen Bac. pneumoniae. *Fränkel* und *Weichselbaum* dagegen führten durch Untersuchung von Sputum und Lunge bei zahlreichen Pneumonikern bzw. Pneumonieleichen den Nachweis, daß bei der genuinen krupösen Pneumonie fast konstant der Diplococcus lanceolatus (s. pneumoniae) in Reinkultur gefunden wird

Die häufigste Form der Entzündung der Lunge ist die genuine krupöse Pneumonie. Diese akute Infektionskrankheit ist durch sehr prägnante klinische Symptome ausgezeichnet, die für sie in ausgeprägten Fällen geradezu pathognomonisch sind. Das vom ätiologischen Standpunkte wesentlichste Kennzeichen der krupösen Pneumonie ist aber der bakteriologische Befund einer Reinkultur von lanzettförmigen Mikrokokken, die zu zweien angeordnet und mit einer Kapsel versehen sind. Weil diese Kapselkokken die Erreger der häufigsten Form der akuten Entzündung der Lunge sind, werden sie auch kurzhin als Pneumokokken bezeichnet. Dieser Name vindiziert insofern etwas Einseitiges, als die Pneumokokken auch die Ursache einer ganzen Anzahl von anderen Krankheitsprozessen des Menschen, z. T. differentester Art, sind. Entzündungen verschiedener Organe werden durch Ansiedlung der Pneumokokken bedingt. Sie schließen sich zum Teil sekundär an Lungenentzündungen an, kommen aber auch primär vor, denn die Pneumokokken können nicht nur von der Lunge aus, sondern auch von anderen Geweben des Körpers unter Entfaltung pathogener Eigenschaften in den Organismus eindringen.

So wenig die Pneumokokken aber als Krankheitserreger auf ein Organ beschränkt sind, so wenig ist die Pneumonie vom klinischen Standpunkte aus ein einheitlicher Begriff. Bei der gleichen Ätiologie kommen wesentliche Differenzen im Verlauf und in den Krankheitserscheinungen vor. Wichtiger ist aber die durch die bakteriologischen Forschungen ermittelte Tatsache, daß verschiedene Mikroorganismen im Lungengewebe sich ansiedeln und Entzündungen hervorrufen können. Die klinischen Erscheinungen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Lunge sind in diesen Fällen verschieden und ermöglichen eine ätiologische Diagnose. Die Influenza- und Streptokokken-Pneumonie, sowie diejenige Form der Lungenentzündung, die durch den Bac. pneumoniae *Friedländer* verursacht wird, haben ihre Charakteristica; es wäre vielleicht richtiger, zu sagen: sie haben sie häufig; denn es gibt Fälle, die von dem Typus mehr oder weniger abweichen. Es kann vielfach nur die bakteriologische Untersuchung des Sputums beim Lebenden oder des Lungengewebes bei der Leiche die Diagnose sichern. Die Influenza- und Streptokokkenpneumonie ist in den einschlägigen Vorlesungen besprochen, eine kurze Skizzierung des Bac. pneumoniae soll am Ende dieses Kapitels gegeben werden. Im folgenden seien die durch den *Fränkel*schen Diplococcus pneumoniae verursachten Erkrankungen eingehender beschrieben.

Fig. 55.



Pneumokokken im Sekret bei Empyem des Mittelohres.

Der Pneumokokkus. Morphologie.

Der Pneumokokkus ist ein Diplokokkus, dessen Einzelindividuen eine längliche, häufig lanzettförmige oder kerzenflammenähnliche Form haben (Taf. **36**, *Fig. 2*). Die Kokken sind bei typischer Lagerung zu zweien verbunden, wobei die spitzen Enden nach außen gerichtet sind. Mitunter sieht man sie auch zu kurzen Ketten von höchstens 4 bis 6 Gliedern angeordnet, die aber bei aufmerksamer Beobachtung von Streptokokkenketten unschwer zu unterscheiden sind. Sie färben sich leicht mit allen Anilinfarben, dem *Gram*schen Verfahren gegenüber verhalten sie sich positiv (Taf. **36**, *Fig. 3*).

Die Pneumokokken sind unbeweglich. Sie besitzen keine Geißeln und bilden keine Dauerformen.

Charakteristisch ist die dem Pneumokokkus eigene Kapselbildung. Die Kapseln, die nicht die Einzelindividuen, sondern die eng zusammenliegenden Kokkenverbände gemeinsam einschließen, erscheinen bei der Färbung mit basischen Anilinfarben als relativ breite Zonen, die schwächer gefärbt sind als die Kokken selbst. Die Bildung der Kapseln findet nur dann statt, wenn die Mikroorganismen unter sehr günstigen Lebens-

bedingungen stehen. Am schönsten sind sie sichtbar in Präparaten, die aus frisch entzündlichen Herden des Körpers stammen (Fig. 55). Ist der krankhafte Prozeß bereits alt, oder findet man beispielsweise auf den Schleimhäuten Pneumokokken, die als Saprophyten vegetieren, so ist die Kapselbildung viel weniger ausgesprochen. In Präparaten, die aus künstlichen Kulturen angefertigt werden, zeigen die Pneumokokken im allgemeinen keine Kapseln. Nur wenn der Nährboden ihnen besonders zusagt, namentlich bei Züchtung auf eiweißhaltigen Nährmedien, trifft man in den ersten Generationen hier und dort schmale Kapseln.

Atypische Formen der Pneumokokken findet man namentlich dann, wenn die Lebensbedingungen für die Entwicklung ungünstig waren, besonders in älteren Kulturen oder bei Züchtung auf wenig zusagenden Nährmedien, im Körper bei saprophytischem Wachstum oder in alten, nicht mehr entzündlichen Herden. Abgesehen von dem Fehlen der Kapselbildung, sieht man unter diesen Umständen, daß die Einzelkokken in ihrer Größe variieren; sie sind entweder auffallend klein und rund oder auch stellenweise aufgequollen, mitunter stäbchenförmig. Sie bilden dann häufig lange Ketten, deren Einzelglieder in Form und Größe sehr verschieden sind. *Neufeld* hat gelegentlich seiner Immunisierungsstudien die Beobachtung gemacht, daß atypische Pneumokokken auch als Erreger echter Pneumonien öfter, als man bisher annahm, vorkommen. Sie werden im Tierversuch durch ein mit typischen Pneumokokken hergestelltes Immunserum nicht beeinflußt. Diese Feststellungen rechtfertigen die Annahme, daß der Kreis der Variabilität der Pneumokokken ein ziemlich großer ist, wenn man nicht überhaupt dazu neigt, die atypischen, im Vergleich zu den typischen Stämmen immerhin selten als Krankheitserreger beim Menschen anzutreffenden Stämme als eine besondere Varietät des echten Pneumokokkus hinzustellen.



Fig. 56.



Pneumokokkenkolonien auf Serumagar.

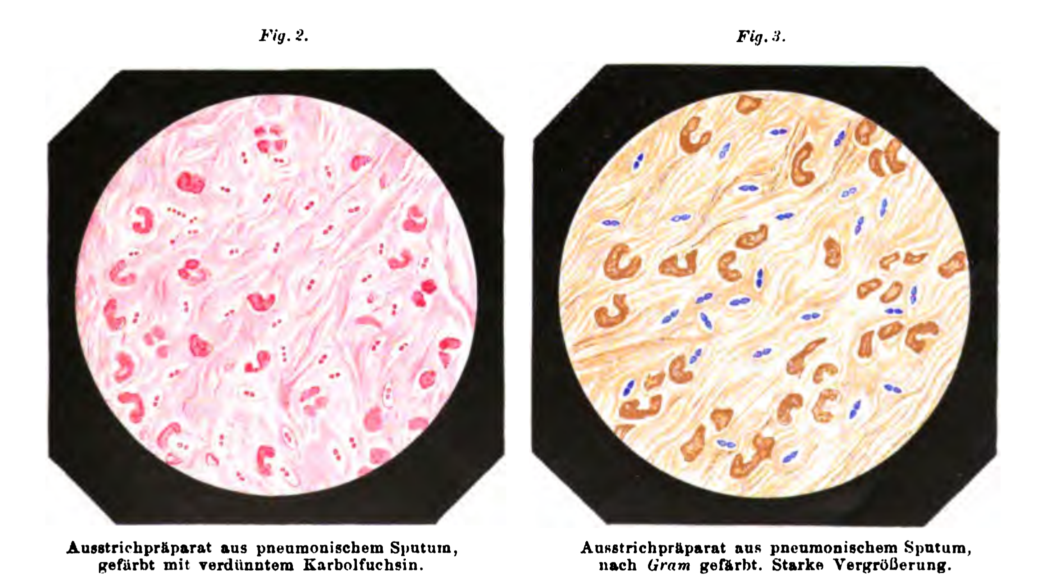
Kulturelles Verhalten.

Das kulturelle Verhalten des Pneumokokkus ähnelt demjenigen des Streptococcus pyogenes, wenngleich die Kapselkokken im allgemeinen als anspruchsvoller in bezug auf Nährsubstrate bezeichnet werden müssen. Der Pneumokokkus gedeiht auf allen gebräuchlichen Nährböden, wenn sein Wachstum auch nicht sehr üppig ist. Das Temperaturoptimum liegt bei 37°, doch kommt eine Entwicklung auch noch bei 25° und andrerseits bei 42° C zustande. Sauerstoff ist zum Wachstum nicht unbedingt notwendig, es findet auch eine Vermehrung unter

Fig. 1.

Pneumokokkenkolonien auf Agar bei schwacher Vergrößerung.

Fig. 2. *Fig. 3.*



Ausstrichpräparat aus pneumonischem Sputum, gefärbt mit verdünntem Karbolfuchsin.

Ausstrichpräparat aus pneumonischem Sputum, nach *Gram* gefärbt. Starke Vergrößerung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

anaëroben Verhältnissen statt. Die Reaktion der Nährmedien soll neutral oder höchstens schwach alkalisch sein.

Auf Agar sind die Oberflächenkolonien etwa ebenso groß wie die des Streptokokkus, doch erscheinen sie etwas durchsichtiger (Taf. **36**, *Fig. 1*). Mikroskopisch weisen sie ein dunkleres, gekörntes Zentrum und einen helleren, aus feinen konzentrischen Ketten bestehenden Rand auf. Schlingenbildung ist an den Randpartien nicht bemerkbar. Bei Agarstichkulturen erfolgt das Wachstum hauptsächlich im Impfstiche selbst, während auf der Oberfläche kaum eine Vegetation sichtbar wird. Für Gelatine liegen die Verhältnisse ähnlich. In Bouillon bildet sich ein feinkrümliges, weißliches Sediment, das sich bei mikroskopischer Untersuchung aus kurzen Diplokokkenketten zusammengesetzt erweist; die Bouillon selbst wird nur wenig getrübt. Auf Kartoffeln wird ein feiner, kaum sichtbarer, farbloser Belag gebildet. In Milch erfolgt nur spärliches Wachstum, die Milch wird dabei meist koaguliert. Glyzerinzusatz zu den Nährböden befördert das Wachstum in geringem Grade, doch ist, wie bereits erwähnt, die Kultur auf den gewöhnlichen Nährmedien im allgemeinen wenig üppig. Bessere Resultate geben Nährböden, die tierisches oder gar menschliches Eiweiß enthalten: *Löffler*sches Blutserum, Eiernährböden, Serumagar (1 Teil Serum + 2 Teile Agar), Aszitesagar, und besonders Blutagar. Auch sterilisiertes pneumonisches Sputum, mit Agar vermengt, ist ein ausgezeichneter Nährboden für Pneumokokken. Die Kolonien auf diesen Nährböden sind größer als auf gewöhnlichem Agar, rund und leicht grau durchscheinend (Fig. 56).

Auf der Blutagarplatte nach *Schottmüller* (s. S. 400) verwandelt der Pneumokokkus den Blutfarbstoff in eine grünlichschwarze Masse, in der Blutbouillon tritt keine Hämolyse auf. Er verhält sich also hier ganz ähnlich wie der Streptococcus mitior, von dem er überhaupt kulturell fast gar nicht zu differenzieren ist. Eine sichere Trennung ermöglicht hier das Verhalten der Bouillonkulturen gegenüber Gallensalzen. Letztere sind nach *Neufelds* Feststellungen imstande Pneumokokken aufzulösen, nicht aber Streptokokken. Diese Probe wird nach *Levy* am zweckmäßigsten derart angestellt, daß man 1 *ccm* 24stündiger Bouillonkultur mit 1 *ccm* 10proz., frisch bereiteter Lösung von taurocholsaurem Natrium (bei *Merck*-Darmstadt erhältlich) vermischt und gut durchschüttelt. Die gleiche Reaktion gibt übrigens der Streptococcus mucosus (s. S. 401), der sich dadurch als dem Pneumokokkus im System sehr nahestehend erweist. Der letztgenannte Kokkus ist anscheinend ein harmloser Schleimhautepiphyt, der nicht selten in der Nasenrachenhöhle gefunden wird. Er wächst auf gewöhnlichen Nährböden nur kümmerlich, üppig dagegen auf blut- oder serumhaltigen Nährböden. Er ist ein ausgesprochener Schleimbildner und durch diese Eigenschaft vom Pneumokokkus unschwer abzugrenzen.

Resistenz.

Die Lebensfähigkeit des Pneumokokkus in Kulturen ist nur eng begrenzt, sodaß zur Fortzüchtung häufige Übertragungen (etwa alle 2—3 Tage) nötig sind, die zweckmäßig ab und zu durch Mäusepassagen unterbrochen werden. Gegen Hitze ist der Pneumokokkus im feuchten Zustande sehr empfindlich. Temperaturen von 52° genügen, um ihn bei 10 Minuten langer Einwirkung sicher abzutöten. Kälte verträgt er dagegen ziemlich gut. Die gebräuchlichsten Desinfektionsmittel töten ihn schnell und sicher ab. In Sputum und in

Blut ist die Resistenz viel größer. In diesen Medien widersteht der Pneumokokkus selbst der Austrocknung und ist nun in einem solchen ausgetrockneten Zustande gegen Einwirkung von Licht und Fäulnis widerstandsfähig, ja er läßt sich in trockenem Sputum oder Blut im Exsikkator, vor Licht geschützt, Monate oder gar Jahre lebensfähig und virulent konservieren. Diese scheinbar paradoxe Tatsache ist wohl damit zu erklären, daß das eintrocknende Eiweiß um die Bakterien eine schützende Umhüllung bildet. Bis zu 55 Tagen hat man in getrockneten und dem diffusen Tageslicht ausgesetzten Sputummassen lebensfähige Pneumokokken nachweisen können. Allerdings kommen hier unter den einzelnen Stämmen je nach ihrer Lebensenergie ziemlich bedeutende Unterschiede vor.

Virulenz. Die Virulenz des Pneumokokkus schwankt ziemlich erheblich. Am virulentesten erweisen sich solche Stämme, die aus frisch entzündlichen Prozessen gewonnen und dann auf gut zusagenden eiweißhaltigen Nährböden gezüchtet sind. Kulturen, die aus alten Krankheitsprozessen stammen, pflegen nur eine geringe Virulenz aufzuweisen und auch diese bald völlig einzubüßen. Zur Erhaltung der Virulenz ist es notwendig, häufige Umzüchtungen und ab und zu Passagen durch empfängliche Tiere vorzunehmen.

Giftbildung. Lösliche Giftstoffe bildet der Pneumokokkus anscheinend nicht; die Toxinwirkungen, die im tierischen Organismus die Pneumokokkeninfektion begleiten, sind vielmehr Endotoxinen zuzuschreiben, die durch den steten Zerfall der Erreger während des Krankheitsprozesses an den lokalen Krankheitsherden und beim Eindringen in das Blut frei werden.

Tierpathogenität. Von Versuchstieren sind für Pneumokokkeninfektionen besonders empfänglich Kaninchen und Mäuse. Dagegen lassen sich Meerschweinchen, Katzen, Hunde und Ratten nur sehr schwer und mit großen Mengen der Kulturen infizieren, während bei Tauben und Hühnern eine Infektion überhaupt nicht gelingt. Junge Kaninchen sind im allgemeinen empfänglicher als alte. Die Infektion, die natürlich je nach der Virulenz und der Menge der injizierten Kultur sowie nach der Infektionsart verschieden verläuft, endet unter dem Bilde der Septikämie. Der Tod der Tiere erfolgt nach Einverleibung geringer Mengen virulenten Materials auch vom Subkutangewebe aus spätestens in 3 Tagen. War die Kultur sehr virulent, so findet man an der Infektionsstelle (Subkutangewebe, Peritoneum, Pleura) gar keine nachweisbaren Veränderungen, bei weniger virulentem Material sind lokale Entzündungserscheinungen wahrnehmbar. Regelmäßig ist in den schnell tödlich endenden Fällen ein ausgesprochener Milztumor vorhanden. Das Blut und sämtliche Körpersäfte weisen zahlreiche typische und von Kapseln umgebene Diplokokken auf. Wenn man Kaninchen oder Mäusen virulentes Pneumokokkenmaterial in die Luftwege bringt, entweder durch intratracheale Injektion oder indem man die Tiere Kulturaufschwemmungen inhalieren läßt, so zeigen die Lungen regelmäßig starke Hyperämie und eine Verdichtung des von Kokken durchsetzten Gewebes (Splenisation); zu einer Hepatisation kommt es nicht. Der Tod der Tiere erfolgt auch bei dieser Infektionsweise unter dem Bilde der Septikämie.

Bei Verwendung wenig virulenter Pneumokokken entstehen hauptsächlich lokale Entzündungen, die sich bei Injektion in die großen

Körperhöhlen durch Bildung eines stark fibrinhaltigen Exsudates äußern. Das gleiche ist auch der Fall, wenn wenig empfängliche Tierarten mit virulentem Material infiziert werden. Es kommt hier niemals zu ausgesprochener Septikämie. Der Tod tritt erst nach mehreren Tagen ein oder die Tiere erholen sich wieder. In den lokalen Herden werden degenerierte Diplokokken gefunden, die meist rund von Gestalt, zu längeren Kettenverbänden angeordnet und schlecht färbbar sind.

Pathogenität für den Menschen. Lobärpneumonie.

Beim Menschen ist der Pneumokokkus der häufigste Erreger der akuten genuinen Lobärpneumonie. Er wird hier in ungefähr 80—90% der Fälle, meist in Reinkultur, gefunden, sodaß an seiner ätiologischen Bedeutung für diese Krankheit nicht zu zweifeln ist; seltener findet er sich mit anderen Bakterien vermischt (Misch- und Sekundärinfektionen). Am zahlreichsten lassen sich die Pneumokokken in den frisch entzündlichen Gewebspartien nachweisen, sie sind hier auch fast durchweg in typischer Form angeordnet und mit schönen Kapseln versehen, während sie an anderen Stellen, wo der Entzündungsprozeß schon älter ist, in viel geringerer Anzahl und weniger typisch anzutreffen sind oder überhaupt völlig vermißt werden.

Über die Entstehungsweise der primären genuinen Pneumonie gehen die Ansichten der Autoren in verschiedenen Punkten noch auseinander. Von einigen Forschern wird angenommen, daß die Erreger zunächst sich im Blut ansiedeln und von dort aus erst die Lunge infizieren. Andere Autoren sind der Ansicht, daß zunächst die bronchialen Lymphdrüsen der Sitz der Infektion sind, und daß sich die Entzündung der Lunge erst an die Erkrankung der Drüsen anschließt.

Die am meisten verbreitete und auch am sichersten durch das Tierexperiment gestützte Anschauung geht dahin, daß der Pneumokokkus durch die Atemluft in die Lunge eindringt, daß er bis in die feinsten Bronchiolen und in die Alveolen aspiriert wird und dort unter besonderen Umständen sich ansiedelt und vermehrt. Nun sind Pneumokokken auch bei Gesunden in den oberen Luftwegen als konstante Bewohner nicht selten gefunden worden. Es bedarf also zum Zustandekommen der Infektion besonderer Umstände, die wir unter dem Begriff der Disposition zusammenfassen. Abgesehen von der Menge und der Virulenz der inhalierten Erreger spielt hier zweifellos die Widerstandsfähigkeit des Gewebes eine große Rolle. Wenn durch eine Erkältung, die seit altersher als die Hauptentstehungsursache der Pneumonie gilt, oder beispielsweise durch ein Trauma das Lungengewebe besonders geschädigt ist, dann versagt die ihm unter natürlichen Verhältnissen innewohnende bakterizide Kraft, und der Vermehrung und entzündungserregenden Wirkung der Pneumokokken ist Tür und Tor geöffnet.

Von den Alveolen und dem interstitiellen Lungengewebe aus dringen die Pneumokokken weiter vor, und die Entzündung dehnt sich soweit aus, als es ihr die anatomische Beschaffenheit der Lunge ermöglicht; es wird also meist der ganze Lungenlappen, in dessen Bereich die Eintrittspforte der Erreger lag, ergriffen. Durch die Lymphgefäße wird auch die Pleura infiziert und ebenso werden die Keime in die bronchialen Lymphdrüsen verschleppt. Von letzteren aus dringen die Erreger vielfach ins Blut. In schweren Fällen lassen sich fast immer, sofern nur das richtige Stadium der Krankheit gewählt und eine geeignete Untersuchungsmethodik angewendet wird, Pneumokokken

im Blut nachweisen, ein Befund, der prognostisch absolut nicht immer von schlechter Bedeutung zu sein braucht. Diese Bakteriämie erklärt auch die Pneumokokkenbefunde in den verschiedensten Körpersekreten (Galle, Harn, Milch etc.), die wiederholt nach akuten Lungenentzündungen erhoben wurden, und ebenso die später zu besprechenden, im Gefolge von Pneumonien auftretenden Pneumokokkeninfektionen anderer Organe.

Atypische Pneumonien.

Bei den „atypischen Pneumonien", welche die Kliniker von der typischen genuinen Lobärpneumonie abzugrenzen geneigt sind, wird der Pneumokokkus ebenfalls häufig in Reinkultur angetroffen. Man muß für diese Fälle annehmen, daß hier besondere Eigentümlichkeiten, die in der Virulenz und der Lebensenergie des Erregers einerseits und in der Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus andrerseits begründet sind, für den klinischen Verlauf entscheidend sind. Das genauere Studium der aus solchen Fällen gezüchteten Pneumokokkenstämme ergibt denn auch oft in morphologischer, kultureller und tierpathogener Hinsicht Verhältnisse, die von dem typischen Verhalten abweichen.

Lobulärpneumonie.

Ähnliches gilt für die Lobulärpneumonien. Hier handelt es sich außerdem meist um Mischinfektionen mit Streptokokken oder Staphylokokken, seltener mit Influenza-, Diphtherie-, Friedländer-Bazillen, mit dem Micrococcus catarrhalis oder mit Colibakterien.

Komplikationen der Pneumonie.

Von den durch Pneumokokkeninfektion bedingten Komplikationen der Pneumonie ist in erster Linie die Pleuritis zu nennen. Der Nachweis der Pneumokokken gelingt leicht in frühen Stadien der Krankheit, wenn das Exsudat rein fibrinös oder serös-fibrinös ist. Wenn der Entzündungsprozeß einige Zeit besteht und in solchen Fällen, in denen der Brustfellerguß von vornherein fibrinös-eitrig oder rein eitrig ist, werden neben Pneumokokken meist Strepto- und Staphylokokken gefunden, oder aber die letztgenannten Bakterien sind allein nachweisbar, sodaß man annehmen muß, daß die Pneumokokken durch sie verdrängt wurden. Pleuritiden, die ausschließlich durch Pneumokokken hervorgerufen sind, haben die Tendenz sich bald völlig zurückzubilden, während die Anwesenheit von Eitererregern den Prozeß meist ungünstig beeinflußt und zur Ansammlung größerer Eitermengen in der Pleurahöhle führt (Empyem).

Die im Verlauf der genuinen Lobärpneumonie nicht selten entstehende Endokarditis wird ebenfalls durch den Pneumokokkus hervorgerufen. Wir besprachen bereits, daß dieser häufig im zirkulierenden Blute anzutreffen ist; die Infektion der Herzinnenhaut ist also nicht schwer zu erklären. Der Nachweis der Erreger in den endokarditischen Produkten ist durch das Kulturverfahren wiederholt erbracht worden; man sieht in Schnitten durch die entzündlichen Auflagerungen und die Klappen typisch gelagerte Pneumokokken in großen Mengen. Gewöhnlich sind Nekrosen und sekundär erhebliche Verdickungen am Rande der befallenen Herzklappen die Folge der Infektion.

Weiterhin kommen Entzündungen der Nebenhöhlen der Nase und der Paukenhöhle im Verlaufe von Pneumonien vor, die ebenfalls durch den Pneumokokkus allein oder aber durch Mischinfektion hervorgerufen werden. Das gleiche gilt für die Fälle von Meningitis, Nephritis, Arthritis, Perikarditis, Peritonitis, Osteomyelitis, Orchitis, für die Erkrankungen

des inneren Auges usw. Man ersieht aus dieser Aufzählung, daß es kaum ein Körperorgan gibt, in dem der Pneumokokkus nicht entzündungserregend wirken kann. Er zeigt auch hierin, wie in so manchen anderen biologischen Eigenschaften, seine nahe Verwandtschaft zu den Streptokokken, deren vielseitige pathogene Eigenschaften wir im vorigen Kapitel kennen gelernt haben.

Pneumokokkeninfektionen anderer Organe.

Auch ohne daß eine primäre Pneumokokkeninfektion der Lungen vorliegt, können Pneumokokken bei Entzündungen in den verschiedensten Körperorganen gefunden werden. Vielfach handelt es sich hier allerdings um Mischinfektionen, häufig aber trifft man die Pneumokokken auch in Reinkultur an und in manchen Fällen zwar neben anderen Bakterien, aber in solchen Mengen, daß an ihrer ätiologischen Bedeutung für die Entzündungserscheinungen nicht gezweifelt werden kann. Am häufigsten ist der Pneumokokkus als selbständiger Entzündungserreger bei Otitis media, Bronchitis, Pleuritis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis und Perikarditis beschrieben worden, aber auch primäre, durch Pneumokokken hervorgerufene Orchitiden, Prostatitiden, Rhinitiden, Tonsillitiden, Strumitiden, Zystitiden, Enteritiden, Salpingitiden kommen vor.

Meningitis wird besonders häufig bei solchen Pneumoniefällen beobachtet, bei denen bereits eine Endokarditiskomplikation bestand. Man könnte daraus schließen, daß die Verschleppung kleiner, von den Klappenwucherungen stammender infektiöser Emboli die Ursache der Meningenerkrankung sei. Vielfach ist jedoch die Meningitis auch durch einen auf dem Wege der Lymphbahnen von der Paukenhöhle oder von den Nebenhöhlen der Nase aus fortschreitenden Prozeß zustande gekommen.

Pneumokokkenkonjunktivitis.

Eine besondere Bedeutung kommt den durch Pneumokokken verursachten Bindehautkatarrhen zu. Die Pneumokokkenkonjunktivitis bietet in sporadischen Fällen mitunter das Bild einer schweren krupösen Entzündung. Häufig tritt sie epidemisch auf in Form gutartiger katarrhalischer Entzündungen, von denen meist Kinder oder jugendliche Personen befallen werden. Man beobachtet bei derartigen Epidemien, daß die Konjunktivitis sich an einen Schnupfen anschließt, einseitig beginnt und nach Erreichung des Höhestadiums, in dem Konjunktivalblutungen und stärkere Lidschwellungen auftreten, in ihren Erscheinungen kritisch abfällt. Die Hornhaut bleibt trotz der oft schweren Erscheinungen meist unverändert. Die Entstehung dieser Epidemien, die namentlich im Frühjahr auftreten, muß man sich wohl so vorstellen, daß durch uns bisher unbekannte Faktoren, vielleicht infolge von Erkältungen, die normalerweise in der Nase und auf der Konjunktiva vorkommenden Pneumokokken einen besonderen Virulenzgrad erreichen und nun zu Schnupfen und Bindehautkatarrh führen. Bei der Verbreitung spielt dann wohl der Kontakt die ausschlaggebende Rolle.

Ulcus serpens corneae.

Auch bei Hornhauterkrankungen kommt der Pneumokokkus als Entzündungserreger vor. Er wird bei der gewöhnlichen eitrigen Keratitis, noch häufiger aber bei Ulcus serpens corneae gefunden, und zwar meist in Reinkultur.

Diagnose.

Die bakteriologische Diagnose der Pneumokokkenkrankheiten bietet in der Regel keine großen Schwierigkeiten. In der Mehrzahl der Fälle wird man bei frischen Fällen krupöser Pneumonie in Ausstrichpräparaten

aus dem Sputum, die mit Gentianaviolett oder verdünntem Karbolfuchsin gefärbt werden, große Mengen typisch gelagerter und mit deutlichen Kapseln versehener Diplokokken finden. Wo eine genügend sichere Diagnose nach dem gefärbten Präparat nicht möglich erscheint, empfiehlt sich die Anstellung des Tierversuches. Man bringt Mäusen eine kleine Menge Sputum in eine Hauttasche und wird, falls Pneumokokken vorhanden waren, die Tiere meist nach 36—48 Stunden septikämisch zugrunde gehen sehen.

Der kulturelle Nachweis der Erreger aus Sputum, Eiter, Konjunktivalsekret usw. gelingt am sichersten durch Aussaat auf Platten von Blut-, Serum- oder Aszitesagar. Blut wird derart untersucht, daß man größere Mengen (mehrere Kubikzentimeter) in Kölbchen mit Serum- oder Aszitesbouillon verbringt und nach 12—24stündiger Anreicherung aus dieser Aussaaten auf Serum- oder Agarplatten anlegt. *Wiens* hat sich zur Vorkultur Dextrose-Peptonwasser (gewöhnliches 10proz., leicht alkalisches Peptonwasser mit 1% Dextrose) besonders bewährt, das zu 10 *ccm* in Reagensgläser abgefüllt und mit 1 *ccm* Venenblut vermischt werden soll. Die Röhrchen sind während der 24stündigen Bebrütung öfters durchzuschütteln; aus ihrem Sediment sind Plattenaussaaten anzulegen.

Immunität. Durch das Überstehen einer Pneumokokkenkrankheit erwirbt der Mensch gegenüber späteren Infektionen mit dem gleichen Krankheitserreger eine gewisse Immunität. Zwar ist diese keineswegs eine absolute und langdauernde — denn wir sehen Personen, die schwere Pneumonien überstanden haben, nicht selten wiederholt an Lungenentzündung oder auch an anderen, durch den Diplococcus pneumoniae hervorgerufenen Infektionen, Meningitis, Endokarditis, Gelenkentzündungen usw. erkranken —, aber ein gewisser Schutz scheint in der Mehrzahl der Fälle doch zurückzubleiben. Auch bei Tieren kann man durch längere Vorbehandlung mit Pneumokokkenkulturen eine Immunität erzielen. Wenn es auch verschiedenen Autoren angeblich geglückt ist, mit abgetöteten oder abgeschwächten Kulturen oder auch mit Kulturfiltraten Kaninchen gegen spätere Infektionen zu immunisieren, so ist die geeignetste Methode doch die Verwendung lebender vollvirulenter Kultur, die zunächst in sehr geringen Mengen, später in vorsichtig gesteigerten Dosen intravenös injiziert wird.

Auf welche Weise wir uns das Wesen der Pneumokokkenimmunität zu erklären haben, darüber sind die Ansichten noch geteilt. Experimentell läßt sich zeigen, daß das Blutserum immunisierter Tiere und ebenso das Serum von Menschen, die schwerere Pneumokokkeninfektionen überstanden haben, immunisierend wirkende Stoffe enthält. Die Bildung dieser Schutzstoffe erfolgt, wie *Wassermann* experimentell feststellte, fast ausschließlich im Knochenmark. Man kann durch Injektion geringer Mengen Rekonvaleszentenserums Kaninchen und Mäuse nicht nur gegen gleichzeitige Infektion mit solchen Mengen der Diplokokken schützen, die für Kontrolltiere absolut tödlich sind, sondern man kann auch Heileffekte erzielen bei Tieren, die bereits deutliche Zeichen einer Pneumokokkeninfektion zeigen. Auf der Wirkung antitoxischer Stoffe beruht diese Fähigkeit des Pneumokokkenserums nicht, denn wir sahen, daß die Giftstoffe des Diplococcus pneumoniae nicht lösliche Sekretionsprodukte, sondern an die Bakterienzelle gebundene Endo-

toxine sind, und gegen solche werden Antitoxine im Organismus des immunisierten Menschen oder Tieres in großer Menge nicht gebildet. Man muß vielmehr annehmen, daß die Wirkung des Serums eine antibakterielle ist. Wie *Neufeld* und *Rimpau* zeigten, kommt außerdem ebenso wie im Streptokokkenserum auch im Pneumokokkenserum spezifisch bakteriotrop wirkenden Stoffen zweifellos eine gewisse Bedeutung zu. *Roemer* hat die Phagozytose der Pneumokokken, die bei Ulcus corneae serpens vorkommen, unter dem Einflusse eines Immunserums eingehend in vitro und im Tierkörper studiert und hält die Bakteriotropine nicht für den wesentlichsten Faktor des Pneumokokkenserums. Die Spontanphagozytose spielt bei Pneumokokken eine große Rolle. Ein hochwertiges Pneumokokkenserum, das durch systematische Vorbehandlung von Tieren mit abgetöteten und später mit lebenden virulenten Pneumokokken gewonnen wurde, läßt sich im Tierversuch an Mäusen auf seinen Gehalt an Schutzstoffen prüfen. Es genügen von einem solchen Serum Bruchteile eines Milligramms, um eine Maus gegen das 10- oder 100fache der tödlichen Dosis sicher zu schützen. Ein hochwertiges Pneumokokkenserum entfaltet spezifische Schutzwirkung, wenn auch in verschiedenem Grade, gegenüber allen typischen Pneumokokkenstämmen, während es auf die atypischen Stämme *Neufelds* keinen Einfluß besitzt. Da atypische Stämme im Sinne *Neufelds* auch als Erreger der Pneumonie vorkommen sollen, so wäre es notwendig, therapeutisch zu verwendende Pneumokokkensera mit typischen und atypischen virulenten Stämmen herzustellen und zwar womöglich, um die Wirkung auf die verschiedenen Stämme möglichst gleich zu gestalten, polyvalent, d. h. unter Verwendung einer größeren Anzahl typischer und atypischer Kulturen.

Werden homogene Aufschwemmungen des Pneumokokkus in Verdünnungen eines hochwertigen spezifischen Immunserums verbracht, so legen sich die Kokken zu immer länger werdenden, oft viele Hunderte von Gliedern umfassenden Ketten zusammen. Es bilden sich auf diese Weise durch eine besondere Art von Agglutination schließlich dicht verschlungene Knäuel, die in der Flüssigkeit zu Boden sinken. Über die Verwertbarkeit dieser Reaktion im Krankenserum gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. *Besançon* und *Griffon* haben bei der krupösen Pneumonie fast regelmäßig einen positiven Ausfall der Reaktion beobachtet, andere hatten bei diesbezüglichen Untersuchungen sehr oft ungünstige Resultate. Zweifellos kommt bei solchen Prüfungen sehr viel auf die Natur des verwendeten Pneumokokkenstammes an. Die homologen Pneumokokken werden in der Regel weit höher beeinflußt als heterologe Stämme; avirulente Kulturen werden, wie *Neufeld* zeigte, nicht agglutiniert. Das Serum der Patienten erreicht seine höchsten Agglutinationswerte (nach *Neufeld* 1 : 50, nach *Jehle* sogar 1 : 320) etwa am 3. oder 4. Krankheitstage. Nach der Krise fällt der Titer sehr schnell ab.

Serumtherapie.

Ermutigt durch die Heileffekte des Pneumokokkenserums im Tierversuch, haben *G.* und *F. Klemperer, Foà* und *Carbone, Roemer* und andere Autoren auch eine Serumtherapie der menschlichen Pneumokokkenerkrankungen empfohlen. Über die Wirksamkeit spezifischen Serums bei der Behandlung der Pneumonie kann ein abschließendes Urteil noch nicht gefällt werden. Von mancher Seite wird jede günstige Wirkung geleugnet, während neuerdings von verschiedenen Autoren günstige Urteile gefällt werden. Bei Fällen reiner Diplokokkenpneumonie

tritt nach ein- oder mehrmaliger Injektion angeblich eine schnelle, meist kritische Entfieberung ein, das subjektive Befinden und das schwere Krankheitsbild werden augenfällig gebessert. Auch bei alten Leuten mit bedrohlichen Erscheinungen der Herzschwäche soll verschiedentlich eine ganz auffallende schnelle Heilung durch die Serumbehandlung erzielt worden sein. Neuere Versuche mit intravenösen Injektionen großer Mengen des Pneumokokkenserums haben einerseits die Unschädlichkeit selbst großer Serumgaben, andrerseits die Möglichkeit gezeigt, auf diesem Wege gewisse therapeutische Effekte zu erzielen. Weitere Erfahrungen werden abzuwarten sein, ehe eine allgemeine Anwendung dieses Serums als gerechtfertigt gelten kann. In Fällen von Lungenentzündung mit nicht einheitlicher Ätiologie, in denen neben dem Pneumokokkus andere Mikroben, z. B. der Bacillus *Friedländer* oder der Micrococcus catarrhalis, eine ursächliche Rolle spielen, versagt das Serum nach übereinstimmendem Urteil ebenso wie bei käsiger Pneumonie infolge von Tuberkulose.

Nach *Roemers* Angaben wird bei *Merck* in Darmstadt ein Pneumokokkenserum an verschiedenartigen Tieren, Pferden, Rindern und Schafen durch langdauernde Vorbehandlung mit zahlreichen, direkt vom Menschen gezüchteten, virulenten Pneumokokkenstämmen gewonnen. Es enthält also möglichst verschiedene Ambozeptoren und ist polyvalent und multipartial. Das im Berner Seruminstitut hergestellte Serum wurde von *Desguins* bei zahlreichen Fällen von krupöser Pneumonie in großen Dosen mit gutem Erfolge angewandt.

Dieses Serum ist auch zur Behandlung des Ulcus serpens corneae namentlich von *Roemer* empfohlen worden. Wenn man Kaninchen oberflächliche Hornhautläsionen beibringt und diese mit virulenten Pneumokokken infiziert, so tritt schon nach etwa 14 Stunden eine diffuse Keratitis und im Anschluß an diese eine tödlich verlaufende Pneumokokkenseptikämie ein. Wird solchen Tieren aber 6 Stunden nach der Infektion eine wirksame Dosis eines Pneumokokkenserums subkutan injiziert, so bleibt der Infektionsprozeß auf die Kornea beschränkt und heilt unter Hinterlassung einer Trübung ab. Die bisherigen Erfahrungen mit einer derartigen Therapie beim Menschen sind noch zu gering an Zahl, um ein abschließendes Urteil zu ermöglichen. Nach *Roemers* Angabe sollen die Heilerfolge günstig sein. Er sah nach der Injektion genügender Mengen seines Serums beginnende Geschwüre ohne jede Lokalbehandlung schnell zurückgehen und 80% der fortgeschritteneren Fälle heilen, ohne daß es zur Kauterisation kam. Besonders wird die prophylaktische Anwendung des Serums, eventuell kombiniert mit der Injektion abgetöteter Pneumokokkenkulturen, empfohlen, um nach oberflächlichen Hornhautverletzungen die Entwicklung eines Ulcus corneae serpens zu verhüten. Andere Kliniker und Augenärzte, so namentlich *Axenfeld*, stehen der therapeutischen Wirksamkeit des Serums skeptischer als *Roemer* gegenüber.

Der Bacillus pneumoniae Friedländer.

Außer dem *Frankel*schen Pneumokokkus wird als Erreger der krupösen Pneumonie des Menschen in nicht seltenen Fällen ein zur Gruppe der Kapselbazillen gehöriges Stäbchen gefunden, das nach seinem Entdecker als *Friedländer*scher Pneumoniebazillus bezeichnet wird. Anfangs wurde die ätiologische Bedeutung dieses Mikroorganismus für die Pneu-

monie von namhaften Autoren angezweifelt oder sogar gänzlich geleugnet, weil er im Vergleich zum Pneumokokkus selten und dann meist auch mit anderen Bakterien vergesellschaftet in den pneumonischen Herden gefunden wurde, aber nach den sorgfältigen Untersuchungen, die wir *Weichselbaum* und anderen Forschern verdanken, herrscht wohl kein Zweifel, daß der *Friedländer*sche Bazillus auch allein Lungenentzündungen hervorrufen kann. Meist sind es lobuläre Formen, bei denen er angetroffen wird.

Nach *Weichselbaums* Erfahrungen sieht bei den allein durch den Bacillus pneumoniae hervorgerufenen Lungenentzündungen die Schnittfläche der Lunge weniger körnig aus als bei den Diplokokkenpneumonien. Die von ihr mit dem Messer abstreifbare Flüssigkeit hat eine auffallend viszide oder schleimige Beschaffenheit, die durch das Vorhandensein geradezu enormer Mengen der mit schleimiger Kapsel versehenen Bazillen bedingt ist. Die *Friedländer*-Pneumonien sind prognostisch zum Teil sehr ernste Erkrankungen.

Auch der Pneumoniebazillus kann ebenso wie der Diplococcus pneumoniae von dem Orte seiner primären Ansiedlung aus ins Blut übertreten und demnach Septikämie hervorrufen. Diese Tatsache erklärt es auch, daß er mitunter in den Krankheitsprodukten bei Peritonitis, Perikarditis, Otitis media, Meningitis usw. gefunden wird.

Der Bacillus pneumoniae ist ein kurzes unbewegliches Stäbchen, an dem keine Geißeln nachweisbar sind. Er nimmt Anilinfarbstoffe leicht auf, bei Anwendung der *Gram*schen Methode entfärbt er sich. Die einzelnen Bazillen können sich aneinander lagern und kurze Fäden bilden. Im Tierkörper sind sie von einer deutlichen Kapsel umgeben. Die Kultivierung gelingt auf allen gebräuchlichen Nährböden. In Gelatine werden runde Kolonien gebildet, die den Nährboden nicht verflüssigen und die Oberfläche knopfartig überragen. Das Wachstum auf den übrigen Nährböden bietet keine besonderen Merkmale. Die Kulturmasse ist meistens fadenziehend. In Traubenzucker-Agar und -Bouillon wird Gas und Säure gebildet. Obwohl Sporenbildung nicht eintritt, halten sich die Kulturen doch verhältnismäßig lange lebensfähig.

Die Pathogenität ist für die meisten Versuchstiere gering, doch lassen sich Mäuse und Meerschweinchen bei Einverleibung genügender Mengen in das Unterhautzellgewebe und in die serösen Höhlen infizieren. Es kommt dann zu einer Septikämie. Auch durch Inhalation soll eine Infektion der Tiere möglich sein.

Den *Friedländer*schen Pneumoniebazillen sehr nahe verwandt sind Kapselbazillen, die von *Abel* in der Nase bei Ozaenakranken gefunden und als Erreger dieser Krankheit erklärt worden sind. Auch bei Rhinosklerom, einer im Orient vorkommenden, mit Schwellung der äußeren Nase einhergehenden Erkrankung der Nasenschleimhaut, bei der tumorartige Gebilde in den Nasengängen entstehen, sind ähnliche Mikroorganismen gefunden worden. Die Unterschiede des Bac. *Friedländer*, der *Abel*schen Kapselbazillen und der Rhinosklerombakterien sind, was biologische und kulturelle Kennzeichen betrifft, außerordentlich gering.

Literatur.

Weichselbaum, Diplococcus pneumoniae und andere bei entzündlichen Lungenaffektionen gefundene Bakterien. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3 (1903).
Weichselbaum, Pneumokokken-Immunität. Ebenda, Bd. 4 (1904).

Aufrecht, Die Lungenentzündungen. *Nothnagels* Handb. d. spez. Pathologie u. Therapie, Wien 1899.
Finkler, Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1891.
C. Friedländer, Virchows Archiv, Bd. 87.
Günther, Deutsche med. Wochenschr., 1882.
Neufeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902.
Neufeld u. *Rimpau,* Mitteilungen über Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51 (1905).
Sclavo, Rivista d'igiene, 1894.
Kruse u. *Pansini,* Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11.
Germano, Ebenda, Bd. 26.
Foà, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 1893.
Ottolenghi, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25.
Weichselbaum, Med. Jahrbücher, Wien 1886.
Netter, Comptes rend. de la soc. biolog., 1889 u. 1890 u. ff.
Boulay, Des affections à pneumocoques. Paris 1891.
A. Fraenkel, Deutsche med. Wochenschr., 1886.
Axenfeld, Berliner klin. Wochenschr., 1896 und Münchener med. Wochenschr., 1898.
G. u. *F. Klemperer,* Berliner klin. Wochenschr., 1891.
Foà u. *Bordoni-Uffreduzzi,* Deutsche med. Wochenschr., 1886.
Roemer, Archiv f. Ophthalm., Bd. 54, 1902.
Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1899.
Emmerich u. *Fawitzky,* Münchener med. Wochenschr., 1891.
Neufeld u. *Händel,* Über die Entstehung der Krisis bei der Pneumonie und über die Wirkung des Pneumokokken-Immunserums. — Mitt. über Vorkommen und Bedeutung atypischer Varietäten des Pneumokokkus. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 34, 1910.
Roemer, Der gegenwärtige Stand der Pneumokokkenserumtherapie des Ulcus serpens. Deutsche med. Wochenschr., 1908.

28. VORLESUNG.

Tetanus.

Geschichtliches.

Wenn auch der Wundstarrkrampf (Tetanus) nicht in dem gleichen Maße wie die zum Ausbruch mörderischer Epidemien führenden Volksseuchen, Pocken, Typhus, Pest usw., in den ältesten Dokumenten der Heilkunde Erwähnung findet, so geht doch schon aus den Schriften des *Hippokrates* hervor, daß das eigenartige Krankheitsbild dieser Infektion bereits in frühester Zeit wohl bekannt war. Die Beschreibung und die Einteilung der Krankheit in mehrere Formen wurde allerdings zunächst lediglich von rein äußerlichen Gesichtspunkten aus vorgenommen, erst später trennte man die sich an Wunden anschließenden Fälle (Tetanus traumaticus) von denjenigen, die man durch Erkältungen entstanden glaubte (Tetanus rheumaticus) und von solchen, die mangels anderer ätiologisch plausibel erscheinender Ursachen auf psychische Alterationen, Schreck usw. zurückgeführt wurden (Tetanus idiopathicus). Die pathologisch-anatomische Forschung, die sich das Studium von Gehirn- und Rückenmarksveränderungen zur Erklärung des charakteristischen Krankheitsbildes besonders angelegen sein ließ, vermochte ebensowenig Klarheit zu schaffen wie die ersten, von falschen Voraussetzungen ausgehenden Experimentalstudien. Für den Wundtetanus, den Ausgangspunkt der meisten Untersuchungen, nahm man lange Zeit eine starke Reizung größerer peripherer Nerven als Entstehungsursache an, weil man ihn namentlich nach tiefgehenden Verletzungen und Eindringen von Fremdkörpern in die Wunde auftreten sah. Aber auch diese Hypothese mußte bald fallen gelassen werden, als man sich überzeugte, daß auch größere Fremdkörper in der Nähe von Nervenbahnen nicht selten reaktionslos einheilen.

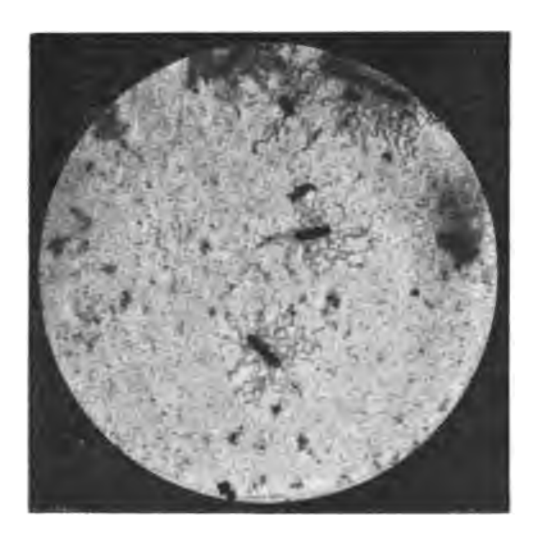
Als in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts sich die Anschauungen über die Entstehung der Wundkrankheiten wesentlich geändert hatten, wurde auch für den Starrkrampf ein infektiöses Agens supponiert, das in einem besonderen, in den Blutkreislauf übergehenden und daselbst giftig wirkenden Miasma gesehen ward. Die experimentellen Untersuchungen wurden eifrigst fortgesetzt und führten schließlich auch zu positiven Ergebnissen. Es gelang im Jahre 1884 zwei italienischen Forschern, *Carle* und *Rattone,* bei Kaninchen, denen sie Gewebssaft eines menschlichen Tetanusprimäraffektes teils in die Ischiadicusscheide, teils intramuskulär injiziert hatten, das typische Bild des Starrkrampfes zu erzeugen. *Nicolaier* bestätigte und erweiterte 1885

diese Befunde. Er erzielte positive Resultate durch Verimpfung von Gartenerde auf Mäuse und ferner bei Übertragung tetanischen Eiters auf Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen und fand auch in der Umgebung der Infektionsstelle schlanke Bazillen mit endständigen Sporen, die er als Erreger der Krankheit ansprach. Die Züchtung dieser Bazillen gelang nach vielen vergeblichen, aber durch das biologische Verhalten des Tetanusbazillus wohl erklärlichen Versuchen erst 1887 dem damals unter *R. Kochs* Leitung arbeitenden Japaner *Kitasato*. Durch Erzeugung typischen Starrkrampfes mit Hilfe der gewonnenen Kulturen bei Laboratoriumstieren konnte von ihm auch die Kette der Beweisstücke für die ätiologische Bedeutung jener Mikroorganismen geschlossen werden.

Der Tetanusbazillus. Morphologie.

Der Tetanusbazillus ist ein schlankes, etwa 2—4 μ langes und 0·5 μ breites Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. In Ausstrichpräparaten aus Kulturen sieht man ihn häufig längere Fäden bilden. Besonders charakteristisch ist die Form und Anordnung seiner Sporen, die bei 37° C in Agarkulturen schon nach 24 Stunden an einzelnen Exemplaren sichtbar sind, mit dem Alter der Kultur aber an Menge erheblich zunehmen. Die Spore tritt an einem Ende des Stäbchens auf und bedingt eine wesentliche Verdickung der Mutterzelle an dieser Stelle. Nach voller Ausbildung der Spore verfällt der zugehörige Bazillus der Auflösung. Das Aussehen des sporenhaltigen Bazillus läßt sich daher treffend mit einer Stecknadel oder einem Trommelschlägel vergleichen (Taf. **37**, *Fig. 1*). Bei Aneinanderlagerung zweier solcher Bazillen entstehen Hantelformen (Fig. 58). Der Tetanusbazillus besitzt ferner eine große Anzahl peritrich angeordneter Geißeln (Fig. 57). Er nimmt die gewöhnlichen Anilinfarbstoffe gut an und behält auch bei Anwendung des *Gram*schen Verfahrens die ursprüngliche Farbe. Solange die Sporen noch nicht voll entwickelt sind, sind sie bei gewöhnlicher Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin als matt gefärbte Gebilde im Innern der knopfartigen Anschwellung des Bakterienleibes gut darstellbar; wenn sie aber ihre volle Größe erreicht haben, ist zu ihrer deutlichen Färbung eine der Sporenfärbungsmethoden heranzuziehen (Taf. **37**, *Fig. 2*). Für die Darstellung der Geißeln empfiehlt sich besonders die *Zettnow*sche Methode (s. Anhang).

Fig. 57.

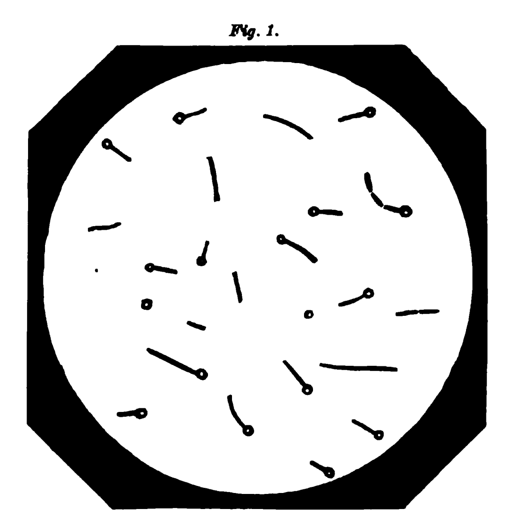


Tetanusbazillen mit Geißeln. (Photogramm von *Tavel*.)

Eigenbewegung.

Der Tetanusbazillus zeigt Eigenbewegung, die allerdings nur dann lebhafter zu sein pflegt, wenn er in gut zusagenden sauerstofffreien oder sauerstoffarmen und auf Körpertemperatur erwärmten Nährflüssig-

Fig. 1.

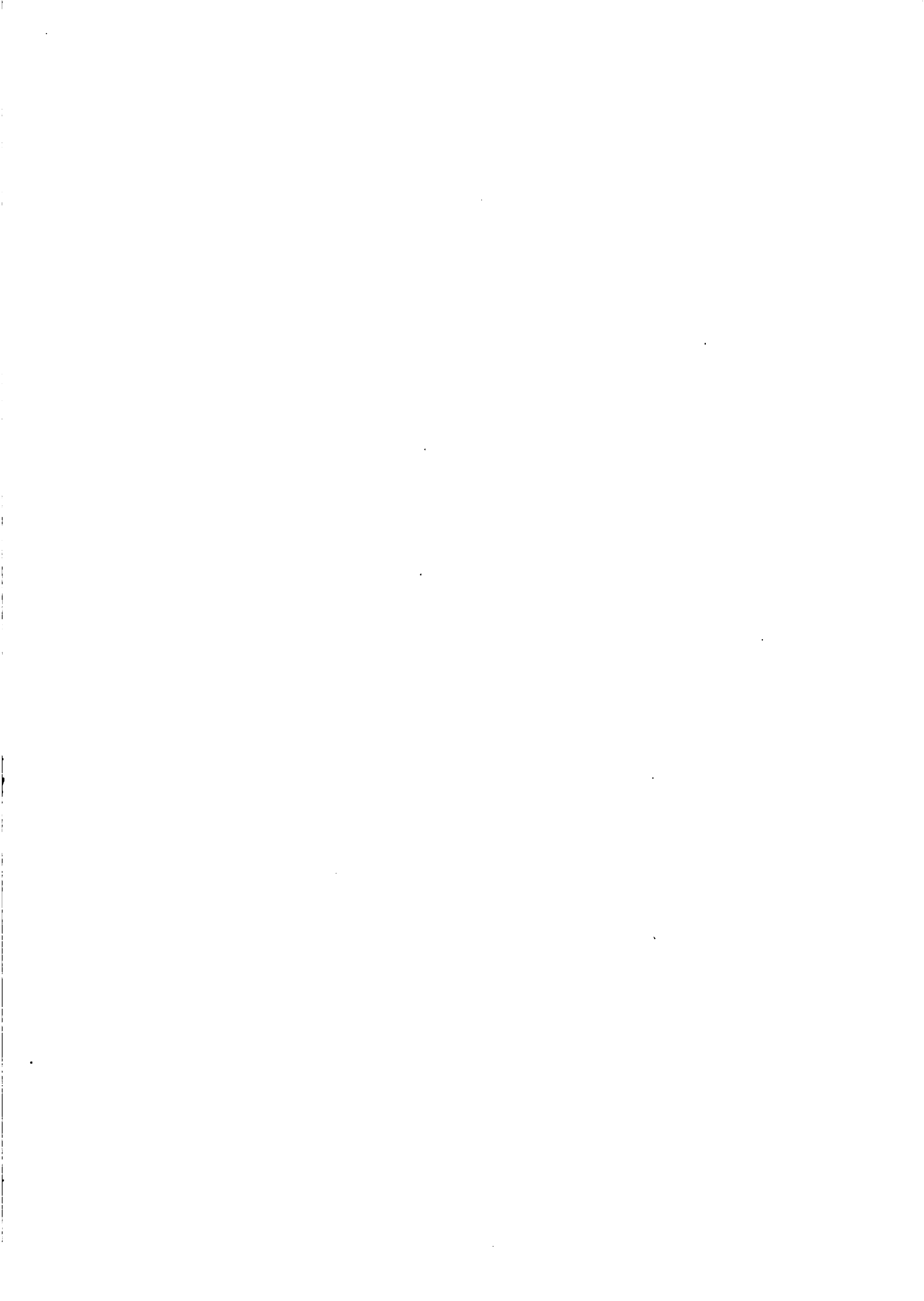


Tetanusbazillen. Ausstrichpräparat aus Bouillonkultur.
Färbung mit verdünnter *Ziehl*scher Lösung.

Fig. 2.



Tetanusbazillen.
Sporenfärbung nach *Möller*.



keiten beobachtet wird. Am besten eignen sich in dieser Beziehung Bouillonkulturen, die unter Wasserstoffatmosphäre gezüchtet sind. Sobald dieses Gas aus den hängenden Tropfen entwichen ist und durch Sauerstoff ersetzt wird, hört die Bewegung der Bazillen auf. Die Spore befindet sich bald am hinteren, bald am vorderen Ende des sich bewegenden Stäbchens.

Kulturelles Verhalten.

Eine Züchtung des Starrkrampferregers gelingt nur, wenn ihm eine anaërobe Entwicklung ermöglicht wird, d. h. wenn er unter Sauerstoffabschluß gehalten wird. Er wächst unter diesen Verhältnissen auf allen Nährböden neutraler oder schwach alkalischer Reaktion, besonders wenn ihnen reduzierende Substanzen, Traubenzucker (2%), ameisensaures Natron (0·3%) oder indigsulfosaures Natron (0·1%) zugesetzt sind. Als Wachstumsoptimum gelten Temperaturen, die zwischen 35 und 37° liegen. Unter 14° C findet eine Vermehrung der Tetanusbazillen nicht statt. Besonders charakteristische kulturelle Merkmale bietet der Bacillus tetani nicht, er gleicht in seinem Verhalten auf den künstlichen Nährböden mehr oder weniger anderen pathogenen und auch saprophytischen Anaëroben. Er ist ein exquisiter Gasbildner. Das gebildete Gas besteht vorwiegend aus Kohlensäure und Kohlenwasserstoffen und ist durch einen eigenartigen widerlich-süßen Geruch charakterisiert.

Fig. 58.



Hantelformen bei Tetanusbazillen.

Auf der Gelatineplatte erscheinen die Kolonien des Tetanusbazillus erst am dritten Tage als kleine Gebilde, die bei mikroskopischer Betrachtung aus einem dunkleren Zentrum und einem von diesem nach allen Seiten ausgehenden Strahlenkranz dünner Fäden bestehen. Sie gleichen, je nachdem diese Fäden feiner und lockerer oder aber starrer sind, den Kolonien anderer Anaëroben oder des Heubazillus. Im Gelatinestich findet nur in den unteren Teilen ein Wachstum statt, und zwar werden, wenn die Kultur älter wird, feine Ausläufer in den den Impfstich umgebenden Nährboden hinein gebildet. Die Gelatine wird dabei mit zahlreichen feinen Gasblasen, die allmählich an Größe zunehmen, durchsetzt und langsam verflüssigt.

Die Agarkolonien sind, weil hier das Wachstum bei Körpertemperatur erfolgen kann, schon nach 24, spätestens 48 Stunden makroskopisch sichtbar. Auch sie erscheinen, ähnlich wie die Gelatinekolonien, bei mikroskopischer Betrachtung meist als ein Gewirr nach allen Richtungen verfilzter Fäden und sind von den Kolonien vieler anderer saprophytischer Anaëroben nicht zu differenzieren. Die Stichkultur in

Agar gleicht infolge der senkrecht vom Stichkanal ausgesandten Ausläufer einem umgekehrten Tannenbaum oder einer Feder. Als Nährboden besonders geeignet ist Blutserum und ebenso Agar, der mit Kaninchenblut vermischt ist. In Bouillon findet eine diffuse Trübung statt, an der Oberfläche ist infolge der Gasbildung häufig Schaum sichtbar. Milch wird durch das Wachstum des Tetanusbazillus nicht zur Gerinnung gebracht.

Sobald der Tetanusbazillus mit anderen Mikroorganismen, namentlich mit Eitererregern untermischt vorkommt, kann er auch unter aëroben Bedingungen sich weiter entwickeln. Die Kenntnis dieser Tatsache ist wichtig. Man muß annehmen, daß hier die aëroben Symbionten den ganzen Sauerstoff zu ihrem Wachstum aufbrauchen und auf diese Weise gewissermaßen für den Tetanusbazillus anaërobe Bedingungen schaffen. Übrigens ist ein absoluter Sauerstoffabschluß nur dann nötig, wenn Tetanusbazillen direkt aus dem kranken Menschen oder Tier gezüchtet werden sollen und in dem Untersuchungsmaterial nur in geringen Mengen vorhanden sind. Durch länger fortdauernde Umzüchtungen auf künstlichen Nährböden werden sie immer sauerstofftoleranter und gedeihen dann auch, wenn sie in größere Mengen Bouillon übertragen oder durch Stich in hochgefüllte Agarröhrchen überimpft werden. Ein Übergießen der letzteren mit einer Schicht sterilen Agars oder eine Überschichtung der Bouillon mit sterilem Öl befördert allerdings auch hier das Wachstum.

Bei Züchtung in gewöhnlichen Bouillonkölbchen findet anfangs nur in den untersten Schichten, in denen anaërobe Verhältnisse vorliegen, eine Vermehrung statt, allmählich werden aber auch die höheren Schichten getrübt; die Tetanusbazillen bilden offenbar reduzierende Substanzen und ermöglichen sich dadurch schließlich auch ein Fortkommen, wenn der Sauerstoff nicht abgeschlossen wird. Auf die Methoden des Nachweises wollen wir später eingehen.

Toxinbildung. Ein besonderes biologisches Merkmal des Tetanusbazillus ist in der Bildung eines wohl charakterisierten löslichen Giftes gegeben, das auch für sich allein, d. h. ohne Bakterien, Versuchstieren einverleibt, die so prägnanten Erscheinungen des Starrkrampfes auszulösen und in kleinsten Mengen die Tiere zu töten imstande ist. Dieses Gift tritt schon sehr frühzeitig in den Kulturen auf, denn schon am zweiten Tage des Wachstums ist es in keimfreien Filtraten der Bouillonkulturen nachweisbar. Es ist ein Sekretionsprodukt der Bazillen im Gegensatz zu den Giftstoffen z. B. des Choleravibrio und des Typhusbazillus, die nur in den Leibern der Bakterien enthalten sind und nur nach deren Zerfall frei werden (Endotoxine). Das Tetanusgift ist der Gegenstand zahlloser Untersuchungen geworden, die uns über seine Natur und die Wirkungsweise wertvolle Aufschlüsse brachten und ja bekanntlich auch zur Darstellung eines wirksamen Antitoxins führten. Auch auf die Ergebnisse dieser Forschungen soll erst später eingegangen werden.

Resistenz. Der Tetanusbazillus ist als vegetative Form gegen Schädigungen aller Art nicht besonders widerstandsfähig, seinen Sporen dagegen kommt eine so bedeutende Resistenz zu, daß sie mit zu den widerstandsfähigsten Gebilden bakterieller Natur gezählt und daher ebenso zur Prüfung von Desinfektionsapparaten und -Mitteln verwendet werden

können wie die Milzbrandsporen. Temperaturen von 60—70° C schädigen selbst nach stundenlanger Einwirkung die Sporen nicht, bei 90° sterben diese nach etwa 1 Stunde ab. Die Sporen der einzelnen Tetanusstämme verhalten sich allerdings nicht immer gleich, doch

Fig. 59.



Tetanus ascendens beim Kaninchen.

kann man sagen, daß zu ihrer Vernichtung strömender Dampf durchschnittlich 5 Minuten, 5proz. Karbolsäure 15 Stunden, 1prom. Sublimat 3 Stunden einwirken muß. Direktes Sonnenlicht scheint sie in ver-

Fig. 60.



Opisthotonus beim tetanischen Kaninchen.

hältnismäßig kurzer Zeit wenn auch nicht direkt abzutöten, so doch ihrer Virulenz zu berauben. Diese auffallende Widerstandsfähigkeit, namentlich auch gegen Austrocknung, erklärt es, daß mit Tetanussporen infiziertes Material, z. B. Holzsplitter, noch nach vielen Jahren bei Menschen und Tieren Starrkrampf hervorrufen kann.

Tierpathogenität. Der Wundstarrkrampf ist nicht nur eine Krankheit des Menschen, sondern kommt auch bei einigen Arten unserer Haustiere spontan vor. Namentlich erkranken Pferde, in deren Darmkanal der Tetanusbazillus sehr häufig ein saprophytisches Dasein führt, leicht, wenn die Erreger Gelegenheit hatten, in Wunden einzudringen (z. B. nach Kastration, Hufverletzungen usw.). Bei Rindern und Schafen wird Tetanus seltener, bei anderen Haustieren nur ausnahmsweise beobachtet. Geflügel erkrankt spontan niemals.

Einer experimentellen Infektion sind fast alle Tierarten zugänglich, nur Hühner und Tauben sowie Kaltblüter sind bei allen Infektionsarten refraktär. Mit großen Mengen von fertigem Tetanusgift lassen sich allerdings auch bei Hühnern die charakteristischen Erscheinungen des Starrkrampfes hervorrufen.

Bedingungen der Infektion. Wenn wir unsere gebräuchlichsten Versuchstiere, Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse, subkutan oder intramuskulär mit Tetanusreinkultur infizieren, so entwickelt sich die Muskelstarre nach einer Inkubationszeit von 1—3 Tagen zunächst in der Nähe der Impfstelle (lokaler Tetanus) und von hier aus werden allmählich immer weiter benachbarte Muskelgruppen ergriffen (sog. Tetanus ascendens, Fig. 59). Bei Kaninchen stellen sich bei Fortschreiten des Tetanus von den Extremitäten auf den Rumpf gegen Ende des Lebens schwere Anfälle und Starre der Rückenmuskeln (Opisthotonus, Fig. 60) ein. Der Ausbruch des Starrkrampfes wird am sichersten erzielt, wenn die Tetanuskultur mit sterilen Holz- oder Glassplittern einverleibt wird. Der Tod der Tiere erfolgt fast immer, sobald die tetanischen Krämpfe sich auf das Zwerchfell ausgedehnt haben und dadurch die Atmung unmöglich machen, er ist also in letzter Hinsicht ein Erstickungstod. Dieser Krankheitsverlauf ist deutlich verschieden von dem Verhalten des Menschen und der spontan erkrankenden Haustiere, bei denen in der Regel die Starre ganz unabhängig von der Eintrittspforte der Erreger in solchen Muskelgruppen beginnt, die erfahrungsgemäß am leichtesten unter der Giftwirkung leiden. Dies sind die Kopfmuskeln, von denen aus sich die Starre dann auf die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten fortpflanzt (sog. Tetanus descendens). Doch scheint eine lokale Muskelstarre auch bei Tetanusfällen des Menschen, wenn man genau darauf achtet, häufiger vorzukommen als man bisher annahm.

Bringt man unter aseptischen Kautelen geringe Mengen von Tetanusreinkultur empfänglichen Tieren unter die Haut, so gehen die Bazillen und deren Sporen, wie man sich durch Untersuchung des Gewebssaftes leicht überzeugen kann, sehr bald zugrunde. Die Phagozytose ist hierbei von großer Bedeutung. Es kommt jedenfalls im Gewebe, wenn auch tetanische Erscheinungen durch das gleichzeitig mit der Kultur einverleibte Gift zustande kommen, nicht zu einer nennenswerten Vermehrung der eingeführten Keime. Anders dagegen, wenn man durch irgendwelche Maßnahmen die Leukozyten von den Tetanusbazillen fernhält, was durch Einschließung der letzteren in Kollodiumsäckchen, gleichzeitige Injektion von Milchsäure, Trimethylamin oder durch gleichzeitige Einverleibung von Holz- und Glasstückchen usw. leicht erreicht werden kann. In diesem Falle vermehren sich die Tetanusbazillen, sind imstande fortwährend neues Gift zu sezernieren und bewirken so die tödliche Vergiftung des Tieres. Das gleiche läßt sich

übrigens dadurch erzielen, daß man durch stärkere mechanische Schädigungen die Impfstelle reizt. Auch wenn gleichzeitig mit den Tetanusbazillen andere Mikroorganismen, Eitererreger oder auch harmlose Saprophyten, in die Wunde verbracht werden, kommt es zu einer nachweisbaren Vermehrung.

Bei der natürlichen Infektion ist die unterstützende Wirkung anderer Bakterien fast immer gegeben und ebenso findet man, wenn die experimentelle Impfung nicht absichtlich unter streng aseptischen Kautelen ausgeführt wurde, regelmäßig im Ödem der Impfstelle Begleitbakterien, welche die Vermehrung der Tetanusbazillen ermöglichen. In letzteren Fällen werden bei der Obduktion der der Infektion erlegenen Tiere Tetanusbazillen im Blut und in sämtlichen inneren Organen gefunden, während sie bei solchen Tieren, die mit Reinkulturen infiziert wurden und bei denen keine Mischinfektion vorlag, nur in dem sulzig-ödematösen Gewebssaft der Impfstelle nachweisbar sind.

Die Schleimhäute des Magendarmkanals kommen bei experimenteller Infektion per os als Eintrittspforten der Erreger nur dann in Betracht, wenn sie irgendwo lädiert sind und ein Eindringen der Bazillen in das Gewebe ermöglichen. Ebenso kann man bei Tieren, die man zerstäubte Aufschwemmungen sporenhaltigen Materials inhalieren läßt, nur dann Tetanus erzeugen, wenn man die Schleimhäute des Respirationstraktus — beispielsweise durch Einatmenlassen schwefliger Säure oder dgl. — gereizt und dadurch eine mit Epithelverlust einhergehende Entzündung hervorgerufen hat.

Auf die Pathogenese des Tetanus soll weiter unten noch näher eingegangen werden.

Verbreitung des Tetanusbazillus.

Der Erreger des Tetanus ist in der Außenwelt weit verbreitet. Er wird fast regelmäßig in Erdproben gefunden, die von Feldern, Höfen oder aus Gärten stammen; ferner ist er ein regelmäßiger Bewohner des Straßenschmutzes. In Bodenproben dagegen, die aus Wäldern oder von Orten stammen, die von Mensch und Tier nicht so oft betreten werden, sind diese Bazillen fast niemals nachweisbar. Schon diese Erfahrungstatsachen lassen vermuten, daß die Verunreinigung der Fundorte durch Menschen oder Tiere hier eine gewisse Rolle für die Verbreitung der Tetanuserreger spielt. Und in der Tat stimmt diese Annahme sehr wohl mit dem Resultat überein, das die Untersuchung der menschlichen und tierischen Dejekte auf Tetanusbazillen und -Sporen ergab. Wir wissen, daß der Kot des Pferdes und des Rindes fast regelmäßig Tetanussporen enthält; auch in den Darmentleerungen des Hundes, ja auch des Menschen werden sie keineswegs selten gefunden. Mit dem Mist der Tiere werden sie auf das gedüngte Feld oder Gartenland sowie auf die Straße verstreut, und mit dem Straßenstaub können sie auch in die Häuser verschleppt werden. Da die Sporen der Starrkrampferreger, wie wir sahen, eine große Resistenz gegenüber Eintrocknung besitzen, können sie sich in den oberflächlichen Erdschichten lange Zeit in virulentem Zustande halten. In den Wohnungen des Menschen finden sie namentlich in den Ritzen der Dielen Stellen, wo sie, vor Licht geschützt, jahrelang infektionsfähig bleiben. In den Darmkanal der Tiere gelangen die Sporen mit dem Futter, namentlich mit Gras und Heu, die mehrfach durch Verimpfung auf empfängliche Tiere als infiziert nachgewiesen wurden. Sie finden im Darm zeitweise anaërobe

Verhältnisse und genügend Nährmaterial, sodaß sie dort zweifellos auskeimen und sich vermehren. In den Darmkanal des Menschen können Tetanussporen durch ungekochte Gemüse, Salat, Radieschen usw., eventuell auch durch Obst, das zur Erde gefallen war, übertragen werden.

Ob der Bacillus tetani für seine Vermehrung auf einen zeitweiligen Aufenthalt im tierischen Darm angewiesen ist oder nicht, darüber gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen nehmen an, daß er die Bedingungen zu seiner Fortpflanzung vollauf in der Außenwelt finde und des tierischen Organismus nicht bedürfe, andere Autoren halten ihn in erster Linie für einen Parasiten der Tiere, namentlich des Pferdes, der sich vermöge seiner widerstandsfähigen Dauerformen zwar in und auf dem Erdboden lebensfähig erhalten, nicht aber daselbst vermehren könne. Man geht wohl nicht fehl, wenn man der letzteren Auffassung darin zustimmt, daß der Tetanusbazillus als Parasit aufzufassen ist. Dafür spricht vor allem die Erfahrung, daß er nur an solchen Orten gefunden wird, die einer Verunreinigung durch tierische Exkremente ausgesetzt waren. Zweifellos kann er aber gelegentlich auch außerhalb des Organismus günstige Bedingungen für eine Vermehrung finden, z. B. auf gedüngten Feldern.

Tetanus des Menschen.

Wir hatten gesehen, daß im Tierversuch gewisse Bedingungen erfüllt sein müssen, wenn durch ein Impfmaterial, das Tetanusbazillen und -Sporen enthält, eine Infektion ausgelöst werden soll. Ebenso liegen die Verhältnisse bei der spontanen Erkrankung des Menschen. Es müssen hier entweder sehr große Mengen der Erreger in die Körpergewebe aufgenommen werden oder aber es müssen durch das gleichzeitige Eindringen von Fremdkörpern und den an ihnen haftenden, meist aëroben Bakterien, die den Sauerstoff an sich reißen, besonders günstige Vorbedingungen für eine Vermehrung der Tetanusbazillen geschaffen sein. Diese Annahme erklärt vielleicht zum Teil die Tatsache, daß der Wundstarrkrampf eine verhältnismäßig seltene Krankheit ist, wenn man die weite Verbreitung der Erreger in der Außenwelt berücksichtigt. Wir sehen Tetanusinfektionen beim Menschen denn auch — wenn wir vorläufig die sich an Verletzungen anschließenden Fälle, also den eigentlichen Wundstarrkrampf betrachten — im allgemeinen nur an solche Verwundungen sich anschließen, die entweder in ausgedehntem Maße mit infektiösem Material, also z. B. mit Erde oder Straßenschmutz, in Berührung kamen oder aber in solchen Fällen, wo Fremdkörper, Splitter u. dgl., tief in die Wunde eindrangen und eventuell darin verblieben.

Hier ist die gewebsschädigende Wirkung für eine Weiterentwicklung der Erreger von großer Bedeutung. Früher nahm man an, daß besonders tiefe Wunden, wie sie die Schuß- oder auch Stichwunden darstellen, deswegen häufiger von Tetanus gefolgt wären, weil den Starrkrampfbazillen in den Buchten des Gewebes und den nekrotischen Partien eher anaërobe Wachstumsbedingungen gegeben wären. Heute hat man diese Annahme, die auch durch praktische Erfahrungen keineswegs gestützt wird, fallen lassen, weil wir wissen, daß auch im tiefer liegenden Gewebe wirklich anaërobe Verhältnisse nicht vorliegen. Der Tetanusbazillus entwickelt sich aber auch bei Sauerstoffzutritt in der Symbiose mit geeigneten Begleitbakterien, die den Sauerstoff aufbrauchen, sodaß Anaërobiose zeitweise vorhanden ist. Es ist also gleich-

gültig, ob die als Eintrittspforte dienenden Wunden tiefgehend oder oberflächlich sind — man hat Tetanusfälle sich z. B. auch an aufgekratzte Aknepusteln anschließen gesehen — und es kommt lediglich darauf an, in welcher Menge die Bazillen eindringen und welche Bedingungen für ihre Weiterentwicklung sie antreffen.

Inkubationszeit. Die krankhaften Erscheinungen treten beim Menschen nach Ablauf einer Inkubationszeit auf, deren Dauer allerdings sehr verschieden sein kann. Wenn auch Fälle beschrieben worden sind, in denen sich die ersten Krankheitssymptome schon wenige Tage nach der Verletzung einstellten, so muß es doch als Regel gelten, daß die Inkubationszeit 6—14 Tage dauert. Auch von sehr spätem Ausbruch des Tetanus nach Verwundungen sind zahlreiche Beispiele beschrieben worden. Man muß für diese Fälle annehmen, daß Tetanussporen längere Zeit, ohne sich zu entwickeln, im Körper verweilen können und erst bei besonderen Gelegenheiten, z. B. nach einem Trauma oder dgl., günstige Bedingungen zur Entfaltung ihrer krankmachenden Wirkungen finden.

Klinische Symptome. Die Krankheit beginnt nach unbestimmten Prodromalerscheinungen, Kopfschmerz, Mattigkeit, Frostgefühl usw., fast immer mit einem tonischen Krampf der Kiefer- und der Nackenmuskulatur. Allmählich werden dann die übrigen Gesichtsmuskeln sowie die Rücken- und Bauchmuskeln, später diejenigen der Beine und Oberarme ergriffen, während die Unterarme und Hände sehr oft ganz frei bleiben (Tetanus descendens). Man kann das Auftreten der ersten Krampferscheinungen im Gesicht — also unabhängig von der Lage der Wunde — als die Regel ansehen, es sind aber auch häufig Tetanusfälle beobachtet worden, in denen die der Eintrittspforte der Erreger zunächst gelegenen Muskelgruppen zuerst befallen wurden, beispielsweise die Unterschenkelmuskulatur bei einer Verletzung in der Nähe des Sprunggelenks (Tetanus ascendens). Wie aus dem genauen Studium aller in der Literatur ausführlich beschriebenen Fälle von Tetanus beim Menschen hervorgeht, kommen tetanische Erscheinungen an den Muskeln in der Nähe der Infektionsstelle viel häufiger vor als man bisher annahm. *Walthard* hat 105 veröffentlichte Fälle studiert und bei 77 lokale Erscheinungen, wie sie von *Pochhammer, Brunner* und *Arnd* bei Tieren und Menschen beobachtet wurden, verzeichnet gefunden. Vielfach werden die ersten lokalen Erscheinungen vom Arzte übersehen, weil sehr bald die stürmischen allgemeinen Krämpfe und der gefürchtete Trismus einsetzen. Oft sind sie sicher auch nur geringfügig. Wenn man aber jeden Tetanusfall des Menschen frühzeitig, wie *Arnd* es tat, beobachtet und besonderes Augenmerk auf die Muskeln in der Umgebung der Verletzung wendet, wird man häufig lokale Zuckungen und Steifigkeit oder Starre am verletzten Gliede nicht vermissen. Auch eine gemischte Form des Tetanus kommt vor. Bei dieser stellen sich zunächst tonische Kontrakturen der Muskeln der infizierten Extremität ein. Die Starre verbreitet sich dann aber nicht langsam aufsteigend nach oben, sondern es treten nun plötzlich die ersten Krämpfe in den Kopfmuskeln (Trismus) auf, um sich als Tetanus descendens dann auf den Rumpf und die Gliedmaßen fortzupflanzen.

Infolge der Kontrakturen der Gesichtsmuskulatur bietet der Starrkrampfkranke meist ein charakteristisches Aussehen. Die Kaumuskeln treten als harte Wülste hervor, der Mund kann nur wenig oder gar nicht geöffnet werden (Trismus) und ist verbreitert („Risus sardonicus"). Die

Stirn ist gerunzelt, die Augen blicken starr geradeaus. Der Kopf ist nach hinten gebeugt, in späteren Stadien besteht infolge der Beteiligung der Rückenmuskulatur deutlicher Opisthotonus. Sehr häufig, wenn auch nicht immer, tritt neben der sich allmählich steigernden Spannung und Steifigkeit der Körpermuskulatur eine erhöhte Reflexerregbarkeit ein, die sich in zeitweise auf irgend welche äußere Veranlassungen (Erschütterungen, stärkere Lichtreize u. dgl.) hin auftretenden Anfällen stärkerer Krämpfe äußert. Bei Gelegenheit solcher klonischer Krampfanfälle kommt es dann auch zu krampfartigen Zusammenziehungen des Zwerchfells und zu Schlingkrämpfen, die dem Krankheitsbilde ein besonders bedrohliches Aussehen geben. Diese Schlingkrämpfe ähneln sehr den bei der Tollwut vorkommenden Krämpfen der Schlundmuskulatur; man hat deshalb früher diese Tetanusfälle als „Tetanus hydrophobicus" bezeichnet. Sie werden besonders häufig beobachtet, wenn sich der Tetanus an Kopfwunden anschloß, und sind mitunter auch von Facialislähmungen begleitet. Das Sensorium bleibt meist frei. Die Kranken leiden an Schlaflosigkeit und profuser Schweißsekretion. Fieber kann auch bei schweren Fällen völlig fehlen, doch findet meist kurz vor dem Tode und besonders nach diesem eine beträchtliche Steigerung der Körpertemperatur statt.

Verlauf. Ist der Verlauf des Tetanus leicht, so bilden sich die Krampfzustände allmählich zurück. In der Mehrzahl der unbehandelten Fälle (durchschnittlich etwa 88%) endigt die Infektion jedoch tödlich, und zwar infolge der Zwerchfell- und Kehlkopfkrämpfe durch Erstickung des Kranken oder durch Herzlähmung. Für die Prognose ist nach den Beobachtungen von *Rose* die Länge der Inkubationszeit insofern bis zu einem gewissen Grade maßgebend, als die Fälle mit sehr kurzer Inkubationsdauer etwa zu 91%, diejenigen von mittlerer in 81·3% und diejenigen von besonders langer Inkubationszeit in nur 52·9% tödlich enden.

Charakteristische oder spezifische pathologisch-anatomische Befunde weisen die Leichen der Tetanischen nicht auf.

Tetanus idiopathicus. Außer dem eigentlichen Wundstarrkrampf gibt es nun auch Tetanusfälle, bei denen eine äußere Verletzung, die man als Eintrittspforte der Erreger annehmen könnte, nicht nachweisbar ist. Für diese Formen, die als „idiopathischer" oder „rheumatischer" Tetanus bezeichnet werden, glaubte man früher eine besondere Ätiologie annehmen zu müssen. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind auch diese Fälle auf eine Infektion mit Tetanusbazillen zurückzuführen. Wir sahen, daß die Erreger im Staub der Straßen und Wohnungen weit verbreitet sind, es wird also gar nicht so selten vorkommen, daß Sporen mit derartigem Staub vom Menschen eingeatmet werden. Die unverletzten Schleimhäute des Respirationstraktus sind nun zwar für sie undurchgängig, aber sobald durch stärkere Katarrhe oder durch kleinere Wunden, die in der Nase häufig vorhanden sind, dieser schützende Wall durchbrochen ist, kann es leicht unter Mitwirkung geeigneter Begleitbakterien zu einer Infektion kommen. Wiederholt sind z. B. im Bronchialschleim bei rheumatischem Tetanus durch den Tierversuch die spezifischen Erreger des Starrkrampfes nachgewiesen worden. Ebenso dürften die Tonsillen nicht selten als Eintrittspforten des Virus dienen. Von manchen Autoren wird angenommen, daß Tetanussporen auch längere Zeit in latentem Zustande im Organismus verweilen können. Sie brauchen nicht in der Umgebung

ihrer Eingangspforte zu verbleiben, sondern können in den Lymphdrüsen deponiert, vielleicht auch von hier aus durch den Lymphstrom weiter verschleppt werden. Sobald irgend eine die allgemeine Widerstandskraft des Körpers schädigende Wirkung eintritt, die entweder in einem Trauma oder aber auch in einer starken Erkältung gegeben sein kann, soll von solchen latenten Tetanusbazillen eine Infektion ausgehen können.

Tetanusepidemien. Der Tetanus des Menschen tritt fast nur in einzelnen Fällen auf. Es kann allerdings, namentlich zu Kriegszeiten, auch zu einem gehäuften Auftreten des Starrkrampfes kommen, wenn die Wunden durch Staub oder Erde tetanusreicher Gegenden infiziert wurden. Früher kam es auch in Hospitälern und Gebäranstalten („Tetanus puerperalis", „Tetanus neonatorum") häufiger zu Tetanusepidemien. Die Verbreitung der Erreger geschah hier durch infizierte Instrumente oder Verbandstoffe. Heute, wo in allen Krankenhäusern strenge Asepsis bzw. Antisepsis geübt wird, dürften solche Vorkommnisse zu den Seltenheiten gehören.

Diagnose. Die klinische Diagnose ist, sobald Trismus und tonische sowie klonische Krämpfe der Nacken- und Extremitätenmuskeln sich eingestellt haben, meist leicht. Der Nachweis der spezifischen Krankheitserreger dagegen bietet nicht selten große Schwierigkeiten. Die mikroskopische Untersuchung des Sekretes der Wunde, die man als Eintrittspforte der Tetanusbazillen annimmt, bietet wenig Aussicht auf Erfolg, weil die letzteren, wie wir sahen, wenn überhaupt, dann meist nur in sehr geringer Anzahl in jenem Material vorhanden sind. Nur bei einem kleinen Prozentsatz von Erkrankungen lassen sich die charakteristischen Tetanusbazillen in den mit Fuchsin und nach *Gram* zu färbenden Eiterpräparaten nachweisen, meistens neben anderen Bakterien. Auch die kulturellen Untersuchungen des Wundeiters werden nur selten zum Ziele führen. Am aussichtsreichsten ist hier der Tierversuch. Man bringt einer größeren Anzahl weißer Mäuse und Meerschweinchen Wundsekret, womöglich auch kleine exzidierte Gewebsstücke aus der tieferen Umgebung der vermutlichen Eintrittspforte oder Teile dortselbst aufgefundener Fremdkörper (Splitter) unter die Haut. Es empfiehlt sich auch, kleine sterile Holzsplitter mit dem verdächtigen Material zu imprägnieren und Tieren einzuimpfen. Wenn Tetanusbazillen in diesem verimpften Material vorhanden waren, so wird man das eine oder andere dieser Tiere unter den charakteristischen Erscheinungen erkranken und sterben sehen. Damit wäre dann die Diagnose, was den Krankheitsfall betrifft, einwandfrei gestellt. Wenn man die Tetanuserreger in Reinkultur gewinnen will, verfährt man am zweckmäßigsten so, daß man das Ödem von der Impfstelle der eingegangenen Mäuse kulturell verarbeitet. Es werden zunächst größere Mengen des Gewebssaftes und ebenso des steril entnommenen Herzblutes oder innere Organe in Bouillon verbracht und zwecks Anreicherung der Erreger für 24—48 Stunden unter Sauerstoffabschluß im Brutschrank gehalten. Alsdann werden in der so erzielten Mischkultur alle vegetativen Formen der Bakterien durch einstündiges Erhitzen der Kulturflüssigkeit auf 70° C abgetötet. Aus der Bouillon, die nunmehr noch widerstandsfähige Sporen enthält, werden in Traubenzuckeragar und Traubenzuckergelatine anaërob gehaltene Kulturen angelegt. Über die Züchtung der Anaëroben soll hier nicht ausführlicher gesprochen werden, es sei vielmehr auf die im Anhang dieses Buches enthaltenen diesbezüglichen Angaben verwiesen.

Zur Gewinnung isolierter Kolonien führt am ehesten die Herstellung von Platten- und Stichkulturen, die mit verschiedenen Verdünnungen des Ausgangsmaterials zu beschicken sind. Die Nährböden müssen kurz vor der Beschickung zwecks Austreibung der Luft mindestens $^1/_4$ Stunde lang gekocht, dann aber durch Verbringen in Eiswasser schnell zum Erstarren gebracht werden.

Auch die Blutuntersuchung kann man zur Diagnose heranziehen. Wenn nämlich in einem infizierten Körper schon größere Mengen Tetanusgift kreisen, so können sie durch direkte Verimpfung von Blut auf Tiere nachgewiesen werden. Man entnimmt dem Kranken durch Venenpunktion oder durch blutigen Schröpfkopf eine größere Menge Blut und spritzt das ausgeschiedene Serum in Mengen von 1—2 *ccm* Mäusen subkutan ein. In analoger Weise kann man natürlich eventuell Tetanusantitoxine im Blute von Leuten nachweisen, die Tetanus überstanden haben, indem man Mäusen außer dem Rekonvaleszentenblut tödliche Mengen von Tetanusgift einverleibt. Wenn die Serumtiere am Leben bleiben, die Kontrolltiere, die nur Gift erhielten, aber sterben, so läßt sich aus der Menge des Giftes, die natürlich ihrem Werte nach genau bekannt sein muß, und der Menge des Serums dessen Antitoxingehalt genau berechnen. Wichtig ist die von *Madsen* bei Pferden gefundene Tatsache, daß bereits während des Inkubationsstadiums des Tetanus bei Pferden Gift im Blute kreist.

Wirkungsweise des Tetanusgiftes.

Wenn wir nun auf die Wirkungen des Tetanusgiftes etwas ausführlicher eingehen, so geschieht dies deshalb, weil wir auf Grund zahlreicher Untersuchungen, die wir namentlich *Kitasato, Buchner, Brieger, Behring* und *Knorr, Roux* und *Vaillard* sowie *Tizzoni* zu verdanken haben, über die Wirkungsweise dieses Giftes im Tierkörper — obwohl wir es nicht rein darstellen und uns infolgedessen über seine chemischen Eigenschaften nur unvollkommen unterrichten können — und seine Beziehungen zu dem spezifischen Antitoxin ziemlich genau orientiert sind.

Wenn man Tetanusbazillen 6—8 Tage unter streng anaëroben Bedingungen in Bouillon wachsen läßt und dann die Nährflüssigkeit durch keimdichte Porzellankerzen filtriert, so erhält man meist ein Gift, von dem schon 0·000002—0·000005 *ccm* genügen, um eine Maus von 15 *g* Körpergewicht innerhalb 4—6 Tagen unter typischen Erscheinungen zu töten. Die Toxizität der Kulturen hängt außer von der Güte des Nährmediums auch von der Eigenart der einzelnen Stämme ab; sie bleibt daher mitunter hinter den eben genannten Werten zurück, kann aber gelegentlich auch größer sein. Gegenüber diesem Gifte sind die Tiere einer und derselben Art sehr gleichmäßig empfindlich. Die für Tiere verschiedener Spezies tödlichen Dosen lassen sich genau berechnen, wenn man das Körpergewicht der Tiere berücksichtigt. Man kann mit derselben Giftmenge, welche die Dosis letalis minima für 1 *g* Maus darstellt, 12 *g* Pferd, 6 *g* Meerschweinchen, 2 *g* Ziege, 1·5 *g* Kaninchen, aber nur $^1/_{1000}$ *g* Gans, $^1/_{4000}$ *g* Taube und $^1/_{80000}$ *g* Huhn töten.

Ist eine Giftdosis eingespritzt worden, die zur Tötung des Tieres nicht ausreicht, so tritt nur eine krankmachende Wirkung auf. Auch die letztere ist bei demselben Gift für verschiedene Tiere der gleichen Spezies stets die gleiche. Sie läßt sich berechnen, wenn man die Dosis letalis minima kennt, denn sie steht zu dieser für eine und dieselbe Tierart in

bestimmter Beziehung. Für Mäuse z. B. beträgt die krankmachende Dosis $^1/_3$ der letalen Giftmenge, für Meerschweinchen $^1/_6$, für Kaninchen dagegen $^1/_{100}$ der Dosis letalis für die betreffende Tierart usw. Der Bruchteil der tödlichen Toxindosis, der zur Auslösung von Krankheitserscheinungen notwendig ist, ist demnach für die einzelnen Tierspezies durchaus verschieden. Die Differenz zwischen tödlicher und krankmachender Dosis nennt man den „Differenzwert" des Giftes. Mit dem Differenzwert kann man die Empfindlichkeitsbreite einer Tierart ausdrücken.

Die Frage, auf welche Art und Weise das Krankheitsbild des Tetanus zustande kommt und wie sich dessen verschiedene Formen, die man im Tierversuch und bei der spontanen Erkrankung beobachtet, erklären lassen, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen und hat zur Aufstellung verschiedener Theorien geführt. Für die Entstehung des lokalen Tetanus wurde eine Verankerung des Tetanusgiftes in den quergestreiften Muskelzellen von *Zupnik*, in den Endplatten der motorischen Nerven von *Brunner*, in den Endorganen der sensiblen Nerven von *Autoklatow* angenommen, während *Pochhammer* annimmt, daß die Markscheiden der peripheren Teile der gemischten peripherischen Nerven das Gift verankern und so die Isolierung von motorischen und sensiblen Nerven aufgehoben wird. *Goldscheider* vertritt die Anschauung, daß die Giftverankerung und die durch sie hervorgerufenen Veränderungen an dem peripheren Neuron den lokalen Tetanus bedingen, während andere Forscher wieder das Rückenmark als Ort der Verankerung betrachten und annehmen, daß das Gift zu den Ganglienzellen durch die peripheren Nerven auf dem Wege der Achsenzylinder fortschreite (*Marie* und *Morax*, *Meyer* und *Ransom*) oder auf dem Wege des Peri- und Endoneuriums (*Gumprecht, Stintzing*). Die Entstehung des allgemeinen Tetanus erklären *Gumprecht, Goldscheider, Zupnik* u. a. durch direkten Transport des Giftes in das Zentralnervensystem auf dem Wege der Blutbahn, während *Meyer* und *Ransom* eine ausschließlich indirekte Fortleitung durch die peripheren Nerven annehmen. Nach *Pochhammer* sollen die allgemeinen Konvulsionen direkt vom Rückenmark ausgehen.

Neuerdings hat unter *Kolles* Leitung *Sawamura* alle diese Theorien in umfangreichen Tierversuchen nachgeprüft. Er stellte fest, daß die Form des Tetanus vor allem von der Menge des injizierten Toxins und der Injektionsstelle abhängig ist. Wird das Tetanusgift direkt in die Muskeln oder unter die Haut an Stellen injiziert, wo es direkt mit dem Muskelgewebe in Berührung kommen kann, so entsteht ein Tetanus ascendens, während bei Injektion in muskelfreie Gegenden Tetanus descendens auftritt. Intramuskuläre Einverleibung großer Giftdosen hat das Auftreten einer gemischten Tetanusform zur Folge. Werden die Muskeln des Hinterbeines eines Kaninchens völlig enerviert, so bleibt der lokale Tetanus selbst dann aus, wenn mehrfach tödliche Giftdosen injiziert werden und das Tier schließlich an Tetanus descendens zugrunde geht. Je peripherer die Injektionsstelle sich befindet, desto größer ist die Dosis letalis minima und desto länger ist die Inkubationszeit. Bei Tieren, deren Ischiadicus durch Resektion entfernt wird, ist die im Bereich dieses Nerven einverleibte tödliche Dosis etwa 4mal so groß als bei normalen Tieren. Das Kaninchen, dessen Ischiadicus leitungsunfähig gemacht ist, geht nach intramuskulärer Gifteinverleibung

an Tetanus descendens ein, das normale Tier bei gleicher Applikationsweise des Giftes an Tetanus ascendens. Die Enervation kann Tiere noch vor dem Tode schützen, wenn sie 1—1 $^{1}/_{2}$ Stunden nach der Giftinjektion vorgenommen wird. Eine Durchschneidung der sensiblen Hautnerven eines Hinterbeines kann das Auftreten des lokalen Tetanus in diesem nicht hemmen, verlängert aber die Inkubationszeit und vermindert die Intensität. Nach der Durchschneidung der motorischen Nerven oder der Zerstörung der betreffenden Teile des Rückenmarks hört eine nicht länger als 24 Stunden bestehende Muskelstarre des Beines auf.

Nach diesen Untersuchungen muß man mit *Sawamura* annehmen, daß der lokale Tetanus durch Einwirkung des Giftes auf den zu den tetanischen Muskeln gehörigen Bezirk des Rückenmarkes zustande kommt. Der Tetanus ascendens entsteht dadurch, daß das Gift sich auf dem Wege der peripheren Nervenbahnen verbreitet. Bei Tetanus descendens dagegen wird das Gift zuerst vom Blut aufgenommen und auf diesem Wege dem Zentralnervensystem zugeführt.

Bindung des Giftes im Zentralnervensystem.

Daß tatsächlich das Zentralnervensystem die Bindungsstätte ist, geht daraus hervor, daß man nach schwerer Tetanusvergiftung an Hühnern, wie *Asakawa* zeigte, das Gift in allen Körperorganen nachweisen kann, nur nicht im Zentralnervensystem. *Wassermann* und *Takaki* stellten fest, daß eine Emulsion frischen Meerschweinchengehirns schon in der Menge von 1 *ccm* imstande ist, Tetanusgift bis zur 10fach tödlichen Dosis unschädlich zu machen, wenn es gleichzeitig oder kurz vor dem Gift Tieren einverleibt wird. Auch das Hirn anderer Tierarten wirkt ebenso. Nach *Doenitz*' Versuchen kommt die neutralisierende Wirkung in erster Linie der grauen Substanz des Gehirns zu. Gekochtes Gehirn hat nicht die gleiche Wirkung, weil durch die Erhitzung die bindenden Gruppen des Protoplasmas der Zellen zerstört sind.

Wenn das Gift Tieren intravenös einverleibt wird, dann treten die Krampfzustände meist gleichzeitig in allen Muskeln des Körpers auf, es besteht außerdem bei solchen Tieren eine erhöhte Reflexerregbarkeit, sodaß bei geringen Erschütterungen, Erschrecken usw. stärkere Krampfanfälle ausgelöst werden können. Durch intrazerebrale Einverleibung läßt sich ein Krankheitsbild erzeugen, dem jegliche Muskelstarre fehlt; die Tiere werden auffallend unruhig, es stellt sich Polyurie ein und in kurzer Zeit erfolgt unter epileptiformen Krämpfen der Tod. Diese Form des Tetanus wird als Tetanus medullaris oder cerebralis bezeichnet. Durch die Einführung von Tetanusgift per os gelingt es selbst bei Anwendung enormer Mengen nicht, tetanische Erscheinungen hervorzurufen. Das Gift läßt sich, wenn es auch vielleicht im Magendarmkanal zum Teil zerstört wird, in den Darmabgängen nachweisen.

Natur des Giftes.

Über die Natur des Tetanusgiftes, das den Eiweißkörpern sehr nahe steht, wissen wir sehr wenig. Es ist löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Chloroform, Alkohol. Das Tetanusgift ist an und für sich wenig haltbar. Bei längerer Aufbewahrung treten Dissoziationen ein; namentlich höhere Temperaturen, aber auch Licht, Säuren und andere Chemikalien wirken begünstigend auf diesen Prozeß ein, der eine Abschwächung der toxischen Wirkung des Giftes zur Folge hat. Eine Kenntnis der abschwächenden Wirkungen der einzelnen Agentien ist für die Antitoxingewinnung wichtig, weil es für die Immunisierung ebenso wie für die Prüfung des gewonnenen antitoxischen Serums notwendig ist, mög-

lichst wirksame und doch konstante Gifte zu besitzen. Je nach der Stärke, in der man die schädigenden Mittel auf die Gifte einwirken läßt, kommt es schneller oder langsamer zu der erstrebten Abschwächung, es wird aber allmählich ein Gift erzielt, das in seinen Wirkungen nunmehr stabil bleibt („modifiziertes Gift"). In der Praxis wird zur Abschwächung meist Jodtrichlorid *(v. Behring)* oder *Lugol*sche Lösung *(Roux* und *Vaillard)* benutzt. Die modifizierten Tetanusgifte unterscheiden sich in ihrer Wirkung von den frischen Toxinen dadurch, daß ihr Differenzwert (s. o.) und ferner auch die Inkubationszeit für die einzelnen Tierarten ein anderer geworden ist. Meist verschieben sich auch die relativen Höhen der letalen Dosis für die verschiedenen Tierarten erheblich, sodaß beispielsweise zur Tötung von 1 *g* Maus die gleiche Menge erforderlich ist wie für 1 *g* Kaninchen.

Konzentrierung des Giftes.

Wo es darauf ankommt, gleichmäßig wirkende Giftpräparate für längere Zeit aufzubewahren, empfiehlt es sich, das Gift zu konzentrieren, möglichst zu reinigen und zu trocknen. Man kann dies auf verschiedene Weise erreichen. In der Praxis wird am häufigsten die Ausfällung mit Ammoniumsulfat angewendet. Wenn man bakterienfreie Tetanusbouillonfiltrate mit Ammoniumsulfat sättigt, dann geht die gesamte Giftmenge in die grauen schmierigen Flocken über, die sich nach längerem Stehen an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Werden diese Massen abgehoben und auf Tontellern ausgebreitet, später aber im Vakuum getrocknet, so erhält man ein Rohgift, das noch in Mengen von 0·0000001 *g* eine Maus unter den typischen Erscheinungen des Tetanus in 4—6 Tagen tötet. Die großen Mengen von Eiweiß, Peptonen, Salzen usw., die dieses Rohgift noch enthält, lassen sich durch weitere Reinigungsprozesse noch entfernen und auf diese Weise lassen sich schließlich Gifte erzielen, die sogar noch in dem 20. Teil der eben genannten Dosis tödlich wirken. Aber auch in dieser Substanz haben wir keineswegs schon ein absolut reines Gift in den Händen. Ein solches können wir bisher nicht darstellen.

Biologische Zusammensetzung des Giftes.

Im Tetanusgift sind, wie *Ehrlich* zeigte, verschiedene Substanzen mit ganz verschiedener biologischer Wirkung enthalten. Das „Tetanospasmin" ist das eigentliche krampferregende Gift, das durch seine besondere Affinität zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Daneben enthalten die Filtrate von Tetanuskulturen eine zweite Substanz, die zwar kein Nervengift ist, aber auf rote Blutkörperchen verschiedener Tierarten auflösend wirkt. Daß dieses „Tetanolysin" von dem Tetanospasmin durchaus verschieden ist, geht daraus hervor, daß eine Giftlösung, die mit Blutkörperchen zusammengebracht und infolgedessen ihrer hämolytischen Wirkung beraubt wurde, dennoch ebenso krampferregend wirkt wie vorher. Beide Giftwirkungen stehen in verschiedenen Präparaten keineswegs in dem gleichen Verhältnis zueinander, gegen beide lassen sich durch geeignete Vorbehandlung an Tieren verschiedene Antitoxine gewinnen. In der Pathologie des Tetanus kommt dem Tetanolysin anscheinend eine besondere Bedeutung nicht zu.

Immunität.

Die natürliche Immunität gegen Tetanus, die wir bei verschiedenen Tieren, namentlich bei Vögeln und Kaltblütern, finden, beruht darauf, daß deren Ganglienzellen für das Gift keine empfindlichen Gruppen (Rezeptoren) besitzen. Wenn wir solchen refraktären Tieren größere Mengen des Giftes einverleiben, so sehen wir dieses lange Zeit im Or-

ganismus kreisen, ohne daß es zerstört oder gebunden wird; erst allmählich wird es ausgeschieden.

Anders dagegen erklärt sich die Immunität tetanusempfindlicher Tiere, denen man durch geeignete Vorbehandlung eine künstliche Immunität gegen Tetanus verliehen hat. Hier handelt es sich, ebenso wie bei der Diphtherie, um die Wirksamkeit spezifischer Stoffe, welche die vom Tetanusbazillus gebildeten Gifte zu neutralisieren imstande sind, also um Antitoxine. Zur Immunisierung von Tieren ist daher auch eine Vorbehandlung mit bazillen- oder sporenhaltigem Material nicht notwendig, sondern es kommt vor allem auf die Einverleibung der Toxine an. Zur Erzielung hochwertiger antitoxischer Sera eignen sich am besten solche Tierarten, die besonders empfindlich gegen das Gift sind. Für Zwecke der Praxis kommt in erster Linie das Pferd in Betracht. Die Immunisierung muß äußerst vorsichtig geschehen, damit nicht Tierverluste durch Giftwirkung eintreten. Man kann auf verschiedene Weise vorgehen. Entweder verwendet man zunächst durch Hitze oder Chemikalien stark abgeschwächte Gifte und geht ganz allmählich zu stärker wirkenden Toxinen über, oder aber man spritzt den Tieren Mischungen von Toxin und Antitoxin ein, die einen anfangs nur sehr geringen, später aber immer steigenden Giftüberschuß enthalten. Die Immunisierung von Pferden gegen Tetanus beansprucht viel Geduld und Zeit, denn es sind 12—18 Monate notwendig, um hochwertige Sera zu erzeugen.

Schutzwirkung des Serums.

Das Blutserum von Tieren, die hoch immunisiert wurden, wirkt infolge seines Antitoxingehaltes auch im Organismus anderer Tiere oder des Menschen gegenüber der Tetanusinfektion oder der Einverleibung von Tetanusgift schützend und auch heilend. Fragen wir uns zunächst nach den Ergebnissen der Tierversuche, die in ausgedehntestem Maße zur Bestimmung des Schutzwertes angestellt wurden, so steht außer allem Zweifel, daß die Schutzkraft sehr beträchtlich ist. Sobald Serum in wirksamen Mengen v o r der Infektion bzw. der Gifteinverleibung gegeben wird, tritt keine Erkrankung auf, weil eben das später in den Körper eindringende Tetanusgift durch entsprechende Mengen des kreisenden Antitoxins unschädlich gemacht wird.

Heilwirkung des Serums.

Anders aber liegen die Verhältnisse, wenn die Seruminjektion n a c h der Vergiftung des Körpers erfolgt, wenn also H e i l w i r k u n g e n durch das Serum entfaltet werden sollen. Wir sahen früher, daß das Tetanusgift zu dem empfindlichen Zentralnervensystem durch Vermittlung der peripheren Nerven, und zwar durch die motorischen Nerven geleitet wird. Wenn man dagegen Antitoxin einspritzt, so geht dieses in das Blut über — bei subkutaner Injektion sehr langsam auf dem Wege durch die Lymphbahnen, bei intravenöser Injektion direkt —, und durch das Blut wird erst allmählich eine Durchtränkung der Gewebe mit Antitoxin bewirkt. Eine Aufnahme von Antitoxin in das Zentralnervensystem und ebenso in die peripheren Nerven findet nicht statt. Es kann also nur solches Gift neutralisiert werden, das noch unresorbiert in den Geweben liegt oder aber im Blute kreist, ohne von den motorischen Endapparaten der Nerven aufgenommen zu sein. Sobald eine tödliche Menge des Toxins bereits in die Nervenbahnen übergegangen ist, wird subkutan oder intravenös einverleibtes Antitoxin den Tod des Tieres nicht mehr verhindern können.

Die zu einer Heilwirkung bei experimentellem Tetanus nötige Antitoxinmenge ist zunächst in hohem Grade abhängig von der Toxindosis, die einverleibt wurde. Wenn die Dosis letalis minima des Toxins nur wenig überschritten wird, dann ist die zur Neutralisierung erforderliche Gegengiftmenge nur allmählich mit der Zeit, die seit der Gifteinverleibung verflossen ist, zu steigern; wenn aber eine sehr hohe Giftdosis gegeben wurde, so genügt schon $^1/_4$ Stunde später die der Giftdosis entsprechende Menge von Antitoxineinheiten nicht mehr zur Neutralisation, sondern es müssen wesentlich größere Dosen gegeben werden. *Doenitz* zeigte, daß bei schwerer Vergiftung noch 4 Minuten nach der Giftinjektion ein geringer Überschuß des Serums ausreicht, daß aber nach 8 Minuten schon die 6fache, nach 15 Minuten die 12fache, nach 1 Stunde die 24fache Menge der neutralisierenden Antitoxindosis nötig ist. Man hat sich diese Tatsache so zu erklären, daß die Bindung des Giftes durch die Gewebe des tierischen Körpers anfangs locker ist, später aber immer fester wird und daß schließlich ein Zeitpunkt eintritt, wo auch durch die größten Antitoxingaben eine Lockerung nicht mehr gelingt. Weil aber eine Sprengung der Verbindung von Gift und Nervenzellen durch große Mengen des Antitoxins überhaupt gelingt, ist das Tetanusserum zweifellos als ein Heilserum anzusehen.

Wertbestimmung des Serums.

Die Wertbestimmung des Tetanusantitoxins ist ziemlich kompliziert. Es werden bei der Ausführung der Prüfung 2 Reihen angesetzt, die eine mit Testgift und Standardserum, die beide in trockener Form in besonders konstruierten luftleeren Röhrchen aufgehoben werden, die zweite mit dem zu prüfenden Serum und dem Testgift. Das trockene Standardserum wird von der staatlichen Prüfungsanstalt in Frankfurt a. M. an die Serumfabriken in Röhrchen abgegeben, deren Inhalt, in 26 *ccm* Wasser aufgelöst, in 1 *ccm* $^1/_{100}$ A. E. enthält. Das zu prüfende Serum wird gleichfalls so verdünnt, daß es annähernd in 1 *ccm* $^1/_{100}$ A. E. enthält. Nun werden je 6 Mischungen von je 1 *ccm* Standardserum bzw. je 1 *ccm* des zu prüfenden Serums mit fallenden Dosen des genau eingestellten Testgiftes hergestellt, $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur gehalten und darauf Mäusen von gleichem Körpergewicht subkutan eingespritzt. Die Reihen müssen genau kongruieren, wenn der Wert der beiden Sera an A. E. der gleiche ist. Ist das zu prüfende Serum stärker oder schwächer als das Standardserum, so fallen die Reihen nicht zusammen, sondern bieten Unterschiede nach oben oder unten dar.

Tetanusserum wird in Deutschland vom Behringwerk (Firma Dr. Siebert & Ziegenbein in Marburg), ferner in den Höchster Farbwerken sowie von Merck in Darmstadt und im Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt. Die Gewinnung von hochwertigem Tetanusserum erfordert eine 12- bis 18monatige Vorbehandlung der Pferde, von denen dann immer nur ein Bruchteil hochwertiges Serum liefert. Es kommt in flüssigem Zustande in den Handel in Fläschchen, die 20 I. E. (Schutzdosis) oder 100 I. E. (Heildosis) enthalten. Außerdem wird es in trockenem Zustande in Fläschchen zu 20 I. E. abgegeben für Fälle, in denen es in die Wunden gestreut werden soll. Die trockene Form empfiehlt sich wegen ihrer größeren Haltbarkeit dort, wo das Serum lange Zeit vorrätig gehalten werden soll. Durch Lösung des Trockenantitoxins in der zehnfachen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung kann man sich jederzeit ein flüssiges Präparat zu Injektionen selbst herstellen.

Schutzimpfung des Menschen.

Wenn wir nun noch nach den praktischen Leistungen des Tetanusserums fragen und zuerst auf die Schutzimpfungen eingehen, so sind bei Tieren, namentlich bei Pferden, zuerst von *Nocard* umfangreiche Erfahrungen über deren Wirksamkeit gesammelt worden. Die prophylaktische Anwendung des Serums hat sich hier außerordentlich bewährt und ist daher in Frankreich in der tierärztlichen Praxis schnell allgemein eingeführt worden. Sie wird besonders empfohlen zunächst vor chirurgischen Operationen bei Tieren (Kastration) und bei solchen Verletzungen, die, wie beispielsweise tiefergehende Huferkrankungen, erfahrungsgemäß häufig durch Tetanus kompliziert werden.

Beim Menschen wird die Schutzimpfung überall dort ausgezeichnete Dienste leisten, wo es sich um ausgedehnte Verletzungen handelt, die durch Staub, Erde u. dgl. beschmutzt wurden, oder aber um das Eindringen von Holzsplittern und anderen möglicherweise mit Tetanuskeimen infizierten Fremdkörpern. In dieser Beziehung verdienen auch die Filzpfropfen der Patronen und Platzpatronen besondere Beachtung, in denen von *Musehold* und *Bischoff* durch Verimpfung auf Meerschweinchen sehr häufig Tetanusbazillen nachgewiesen wurden. Wird möglichst bald nach der Verletzung Tetanusserum injiziert, so kann mit großer Sicherheit der Ausbruch von Wundstarrkrampf verhütet werden. In Gegenden, wo erfahrungsgemäß viel Tetanuserkrankungen vorkommen, wird man mit der Indikation zu einer passiven Immunisierung bei Verletzten noch weiter gehen müssen. Namentlich sind in Kriegszeiten von einer ausgedehnten Verwendung der Tetanusschutzimpfungen Erfolge zu erhoffen. Während der Expedition nach China haben sich bei den deutschen Truppen, wie *Marx* angibt, durch Anwendung des Serums bei allen Verletzten, die stark mit Straßenstaub verunreinigte Wunden davongetragen hatten, Tetanuserkrankungen, die sonst in jenem Lande sehr häufig beobachtet werden, völlig vermeiden lassen. Die Tetanusschutzimpfung bewährte sich auch während des spanisch-amerikanischen Krieges.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für den Wert der Schutzimpfung bietet eine Mitteilung von *Rosthorn*. In der Prager Frauenklinik trat Tetanus epidemisch auf, sodaß fast jede Frau nach der Entbindung an Tetanus erkrankte. Als sich auch durch Reinigung und Desinfektion der Geburtsräume die Tetanusfälle nicht verhindern ließen, wurde jeder Frau bei der Aufnahme prophylaktisch Tetanusserum eingespritzt. Von diesem Zeitpunkt an kamen neue Erkrankungen an Tetanus in der Klinik nicht mehr vor. *Martens* hat im Krankenhaus Bethanien in Berlin bei Verletzten die Serumprophylaxe mit dem Erfolge durchgeführt, daß in $3^1/_2$ Jahren nur ein einziger Tetanusfall bei einem Kranken vorkam, dem versehentlich kein Serum injiziert war. Eine sehr große Statistik stammt ferner aus dem Genfer Kantons-Spital. *Julliard* hat alle eingelieferten Verletzten, 700 an der Zahl, mit Antitoxin immunisiert mit dem Erfolge, daß nur ein einziger an einem leichten, in Heilung übergehenden Tetanus erkrankte.

Die Schutzwirkung des Tetanusserums ist nur zeitlich begrenzt und hält wohl kaum länger als 3 Wochen vor. Bei besonders verdächtigen Verletzungen (sog. „Straßenwunden") sollte sie deshalb nach Ablauf dieser Zeit wiederholt werden, besonders wenn die Wunden eitern oder sich Vorboten eines ausbrechenden Tetanus zeigen. *Wagner* bezeichnet als solche Zuckungen und Spannungs- oder Steifigkeitsgefühl in der Nähe

der Wunde und weist darauf hin, daß diese oft leichten Symptome viel zu wenig beachtet werden. Wenn die Schutzimpfungen auch keinen absoluten Schutz gegen den Ausbruch des Tetanus liefern, so sollten sie schon deshalb nie versäumt werden, weil sie unschädlich sind und einen etwa zum Ausbruch gelangenden Tetanus günstig beeinflussen, so daß er abortiv verläuft.

Serumtherapie.

Die therapeutische Verwertung des Tetanusantitoxins ist in der Praxis ebenfalls schon in großem Umfange versucht worden. Die Erfahrungen lauten hier, wie ja auch nach den Ergebnissen der Tierversuche zu erwarten war, weniger günstig. Je längere Zeit zwischen der Infektion und der Serumbehandlung verflossen ist, desto ungünstiger sind die Aussichten. Da die Antitoxininjektion meist erst vorgenommen wird, wenn schon ausgesprochene Krankheitserscheinungen vorliegen, kommt sie meist zu spät. Zudem ist nicht überall Tetanusserum vorrätig, und auch durch diesen Umstand wird die Einleitung der spezifischen Behandlung oft noch hinausgeschoben. Es wird also darauf ankommen, möglichst bald nach Ausbruch der ersten Symptome genügende Mengen des Antitoxins einzuverleiben. Man wird dann zum mindesten erreichen, daß das an der Infektionsstelle neu gebildete Gift unschädlich gemacht wird. Die Art der Injektion ist natürlich auch keineswegs gleichgültig.

v. Behring empfiehlt in erster Linie die subkutane Einverleibung. Diese soll, wenn man die Eintrittspforte der Erreger kennt, so vorgenommen werden, daß das Antitoxin in möglichst innige Berührung mit dem gebildeten Gift gebracht wird. Wo in der infizierten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das umliegende Gewebe mit parenchymatösen Heilseruminjektionen zu behandeln. Vielfach wird das Antitoxin auch intravenös einverleibt, um eine schnellere Aufnahme in die Blutbahn zu sichern. *Jakob* und *Blumenthal* empfehlen die Injektion in den Duralsack nach Lumbalpunktion, *Roux* und *Borrel* haben sogar intrazerebrale Injektionen mehrfach ausgeführt.

Am aussichtsvollsten dürfte nach den früher mitgeteilten Angaben über die Fortleitung des Giftes die zuerst von *Kocher* geübte intraneurale Einverleibung des Serums erscheinen, die sich allerdings nur in Krankenhäusern ausführen läßt. *Meyer* und *Ransom* sowie *Sawamura* haben gezeigt, daß auch im Tierversuch die intraneurale Injektion der subkutanen, intravenösen und intramuskulären Einverleibung des Antitoxins zweifellos überlegen ist. Auf Grund der bisher in der Literatur mitgeteilten Erfolge dieser Behandlungsmethode fordern sie, daß man bei Verdacht einer Tetanusinfektion prophylaktisch Tetanusantitoxin auch in die Nervenstämme einspritzen soll, besonders dann, wenn die Wunde an der Oberextremität gelegen ist und das Muskelgewebe beschädigt ist. Therapeutisch ist diese Methode bei der aszendierenden und gemischten Form des Tetanus möglichst frühzeitig zusammen mit den anderen Applikationsweisen anzuwenden. Auch die Bestreuung infizierter Wunden mit trockenem Antitoxin wird empfohlen und ist sicher rationell, ebenso die von *Bockenheimer* vorgeschlagene Anwendung von Salben, die neben antiseptischen Mitteln Antitoxin enthalten.

Ein abschließendes Urteil über die Heilwirkungen des Tetanusserums überhaupt und über die Aussichten der verschiedenen Injektionsverfahren im besonderen kann man noch nicht geben, weil die stati-

stischen Angaben nicht zahlreich genug sind und vielfach die Zahl der Antitoxineinheiten nicht berücksichtigen. *v. Behring* berechnet die Mortalität der mit Serum behandelten Tetanuskranken auf 40—45%, während sonst 88% der Krankheit erliegen. Wenn wir in diesen Zahlen, wie gesagt, auch keineswegs ein sicheres Bild über die Wirksamkeit der Antitoxinbehandlung erblicken können, so wird man doch bei jedem Tetanusfall nach Möglichkeit die spezifische Therapie einleiten müssen, und zwar möglichst früh und unter Anwendung wiederholter Injektionen. Mehr wie bisher sollte Tetanusserum an allen Orten, namentlich in Krankenhäusern und in Veterinäranstalten, vorrätig gehalten werden. Die Ergebnisse der behandelten Fälle sind unter Berücksichtigung aller einschlägigen Fragen (Ort und Zahl der Injektionen, Menge der Antitoxineinheiten, Art der Applikation, Prognose des Falles, Beginn der Serumbehandlung in bezug auf die Zeit der Verletzung usw.) gewissenhaft zu sammeln, dann wird mit der Zeit auch ein maßgebendes Urteil über den Heilwert des Tetanusantitoxins möglich sein.

Es sei noch betont, daß durch die Anwendung des Tetanus-Antitoxins anderweitige therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Anwendung von Narkoticis, namentlich Morphium, nicht unwirksam gemacht werden.

Literatur.

v. Lingelsheim, Tetanus. Handb. d. pathog. Mikroorg., Bd. 2, 1903.
Nicolaier, Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes. Inaug.-Diss. Göttingen 1885.
Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., 1889; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskh., Bd. 7.
v. Behring, Die Blutserumtherapie. Leipzig 1892.
Brieger, Deutsche med. Wochenschr., 1887; Berliner klin. Wochenschr., 1888 u. 1889.
v. Behring u. *Ransom,* Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilit.-Schrift. Marburg 1895.
Wassermann u. *Takaki,* Berliner klin. Wochenschr., 1898.
Doenitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
v. Lingelsheim, Immunität bei Tetanus. Handb. d. pathog. Mikroorgan., Bd. 4, 1907.
v. Behring u. *Ransom,* Über Tetanusgift und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschrift, 1898.
v. Behring, Verwendung des Tetanusantitoxins in der Praxis. Deutsche med. Wochenschrift, 1900.
v. Behring, Antitoxin — Therapeutische Probleme. Fortschritte der Medizin, 1898.
v. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Lehrbuch der Allgemeinen Therapie von *Eulenburg* und *Samuel.* Wien 1899.
Blumenthal u. *Jakob,* Berliner klin. Wochenschr., Bd. 35, 1898.
Roux u. *Borrel,* Annal. de l'Inst. Pasteur, Bd. 12, 1898.
Suter, Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 52, 1907.
Nocard, Bullet. de l'acad. de méd., 1897.
Wagner, Die Fortschritte in der Serumbehandlung des Tetanus. Berl. Klin., Heft 244, 1908.
Meyer u. *Ransom,* Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 49, 1903.
Elsässer, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 69.
Lotheissen, Wiener klin. Wochenschr., Bd. 19, 1906.
Sawamura, Experim. Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus. Arb. aus d. Inst. z. Erf. d. Infekt.-Krankh. in Bern, Heft 4, 1909 (Jena, G. Fischer).
v. Eisler u. *Pribram,* Tetanustoxin. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung, Bd. 1, Jena, G. Fischer (1908).
v. Eisler u. *Pribram,* Tetanusantitoxin. Ebenda, Bd. 2 (1909).
Walthard, Über den lokalen Tetanus beim Menschen. Inaug.-Diss., Bern 1910.

29. VORLESUNG.

Rauschbrand, malignes Ödem und Gasbrand.

Diese drei Krankheiten sollen in einer Vorlesung besprochen werden, weil ihre Erreger sich biologisch außerordentlich nahestehen und weil auch die Erscheinungen und Pathogenese der drei Affektionen viel Gemeinsames haben.

1. Rauschbrand.

Geschichtliches.

Der Rauschbrand, auch Charbon symptomatique, fliegender Brand oder infektiöses Emphysem genannt, ist eine fast über die ganze Erde verbreitete Tierkrankheit, die vorwiegend bei jungen Rindern und Schafen auftritt. Sie wird vielfach mit Milzbrand verwechselt und kommt auch oft gerade an milzbrandverseuchten Orten zur Beobachtung. In früheren Zeiten ist eine derartige Verwechslung wohl noch häufiger als jetzt vorgekommen, weil es an den exakten Methoden fehlte, Milzbrand und Rauschbrand voneinander zu unterscheiden. Seitdem wir durch die Untersuchungen von *Bollinger* und *Feser*, die den Rauschbrand auch klinisch und pathologisch-anatomisch vom Milzbrand abgrenzten, eine genaue Beschreibung des Erregers des Rauschbrandes erhalten haben, ist jeder Tierarzt, der die bakteriologischen Methoden beherrscht, in der Lage, durch gefärbte Präparate und Züchtungsversuche den Nachweis der Rauschbrandbazillen und so eine zuverlässige Diagnose zu erbringen.

Klinische Erscheinungen.

Die Krankheit setzt in der Regel plötzlich mit hohem Fieber ein und nimmt meist einen außerordentlich raschen Verlauf. Das wichtigste klinische Kennzeichen stellen die Veränderungen des Unterhautzellgewebes in der Nähe der Eingangspforte der Erreger und den angrenzenden Muskelpartien dar. Es kommt zu weichen, teigigen Anschwellungen, die bei Druck ausgesprochen emphysematöses Knistern zeigen. Meist an den Extremitäten beginnend, pflegt sich dieses charakteristische Emphysem über die Bauch- und Rumpfhaut der Tiere auszubreiten. Wenn sich stärkere lokale Erscheinungen entwickelt haben, führt das Leiden innerhalb von 2—3 Tagen zum Tode der Tiere.

Obduktionsbefund.

Bei der Autopsie findet man die Kadaver der an Rauschbrand verendeten Tiere in typischen Fällen stark aufgetrieben. Das Unterhautzellgewebe ist in weitem Umfange von einem sulzigen Ödem durchtränkt, das an vielen Stellen schaumig und durch beigemischtes Blut

dunkelrot erscheint. Gasblasen, die einen unangenehmen Geruch verbreiten, lassen die Muskeln wie durchlöchert erscheinen. Die erkrankte Muskulatur sieht dunkelrotbraun, trocken und schwammig aus, die regionären Lymphdrüsen sind meist geschwollen und von Blutungen durchsetzt. In der Brust- und Bauchhöhle findet sich ein hämorrhagisches Exsudat. Die Pleura ist sehr oft mit trüben, roten, abstreifbaren Auflagerungen bedeckt, ebenso zeigt das Epikard oft streifige und zottige Beläge und Verklebungen. Das Herzblut und ebenso das Blut der Venen, namentlich der Jugularvenen, ist fest geronnen. Unter dem Endokard finden sich Blutaustritte in verschiedenem Umfange. Wenn die Kadaver vor der Obduktion längere Zeit gelegen haben, sind in der Regel auch an den inneren Organen charakteristische Veränderungen wahrnehmbar. Im Parenchym der geschwollenen Leber sieht man dann erbsen- bis bohnengroße ockergelbe Herde von zunderartiger, später schmieriger Konsistenz; Milz und Nieren zeigen schwarzgraue Verfärbung und eine breiartig weiche Beschaffenheit des Parenchyms.

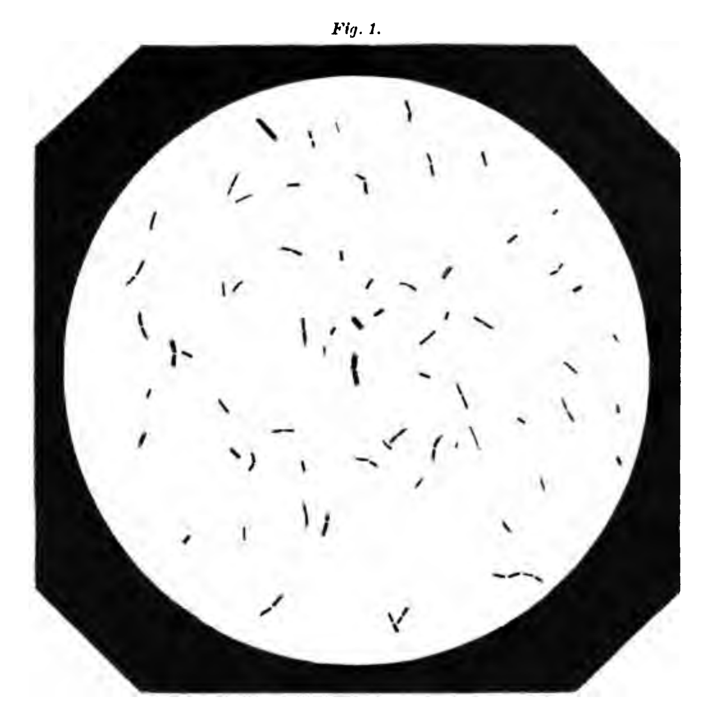
In seltenen Fällen scheinen die Muskelveränderungen ganz fehlen zu können, man ist dann nur auf die Veränderungen der serösen Häute und inneren Organe angewiesen, die auch nicht immer deutlich ausgesprochen sind.

Die Rauschbrandbazillen finden sich in dem Ödem und in den Fibrinausscheidungen massenhaft, in geringerer Menge aber auch in den inneren Organen und im Blut. Nach dem Tode der Tiere vermehren sich auch vereinzelte, in den Organen befindliche Bazillen und führen unter Gasentwicklung zur Bildung der sog. Schaumorgane. An den Stellen, an denen die Bazillen in Ausstrichpräparaten zu finden sind, können sie auch durch Schnittpräparate in dem von den Gasblasen durchsetzten Gewebe in großen Mengen nachgewiesen werden.

Der Rauschbrandbazillus.

Der Rauschbrandbazillus, Bacillus sarcophysematos bovis (Taf. 38, *Fig. 1 u. 2*), ist ein 4—6 μ langes und 0·6 μ breites Stäbchen, das sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram* positiv färbt. Er ist beweglich und besitzt zahlreiche Geißeln, die peritrich angeordnet sind (Fig. 61). Im Tierkörper und in Kulturen lösen sich die Geißeln häufig von dem Bazillus in großen Mengen ab und verbinden sich miteinander zu dicken Zöpfen oder korkzieherartigen Gebilden (Fig. 62). Der Rauschbrandbazillus ist ein streng anaërobes Bakterium, das zuerst von *Kitasato* reingezüchtet wurde. Beim Wachstum bildet er ein charakteristisch nach ranziger Butter riechendes Gas. Für Kulturzwecke eignet sich nach *Toth* am besten Agar, der mit Stückchen sterilen rohen Fleisches versetzt ist. Wird solcher Agar zu Platten ausgegossen oder in hoher Schicht mit Material beimpft, das Rauschbrandbazillen enthält, und unter Wasserstoffatmosphäre bei 37° gehalten, so sieht man nach 24 Stunden in der Umgebung der entstehenden Gasblasen feinste Kolonien, die bei der Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops eine rundliche, geschlossene Form und ein feinkörniges Gefüge erkennen lassen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Züchtung auf Gelatine. Blutserum und Serumagar sind kein sehr zusagendes Kulturmedium. Ebenso wachsen die Rauschbrandbazillen bei direkter Züchtung aus dem Tierkörper in Bouillon nur sehr schlecht. Erst nach mehrfacher Übertragung der Kulturen vermehren sie sich in Bouillon, namentlich in Zuckerbouillon derart, daß sie einen Bodensatz bilden

Fig. 1.



Rauschbrandbazillen im Ausstrichpräparat aus Ödemflüssigkeit. Färbung nach *Gram*.

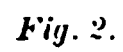
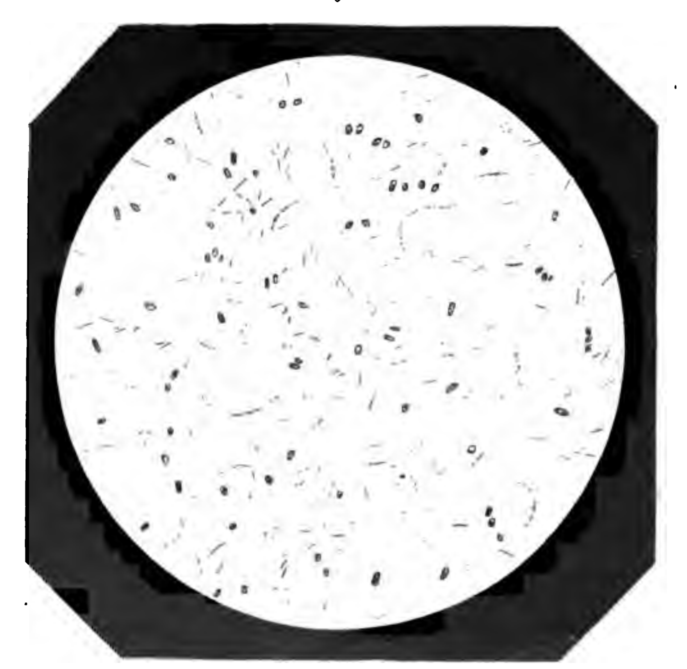
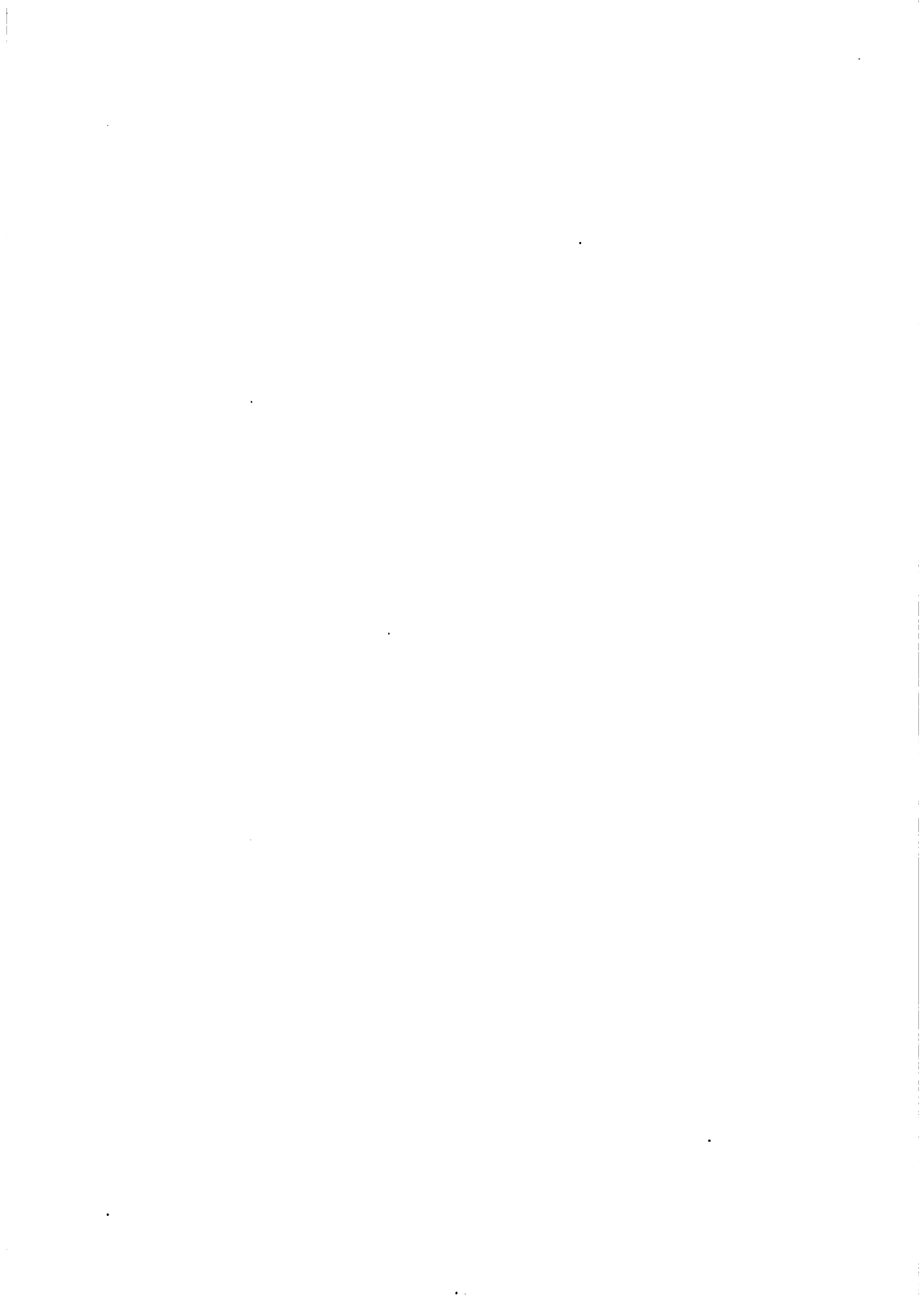


Fig. 2.



Rauschbrandbazillen im Ausstrichpräparat aus Reinkultur. Sporenfärbung.

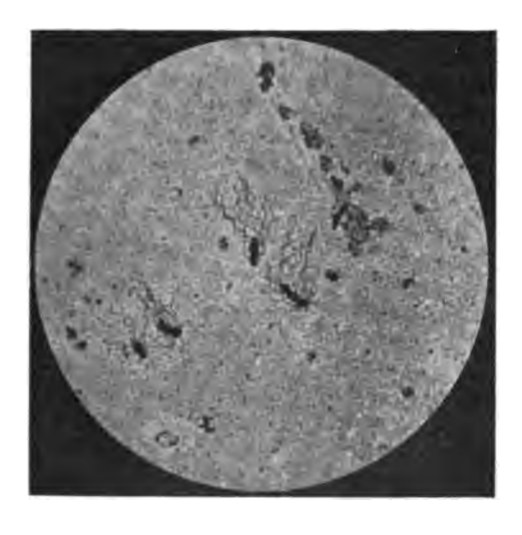


und die darüberstehende Flüssigkeit mehr oder weniger klar lassen. Auf den künstlichen Nährböden entstehen regelmäßig Involutionsformen, die eine mehr oder minder starke Blähung der Zellen erkennen lassen und meist nur schwer färbbar sind. Die endogenen Sporen sind oval und erzeugen, da sie sich meist an einem Ende des Bazillus befinden, Keulenformen. Während die vegetativen Formen der Rauschbrandbazillen verhältnismäßig wenig widerstandsfähig sind, zeichnen sich die Sporen durch außerordentliche Resistenz aus. Getrocknetes sporenhaltiges Material bewahrt nicht nur seine Lebensfähigkeit, sondern auch seine Infektiosität und volle Virulenz jahrelang.

Toxinbildung.

Über die Giftbildung des Rauschbrandbazillus lauten die Angaben noch nicht ganz übereinstimmend. Verschiedene Autoren wollen in seinen Kulturen lösliche Toxine, wenn auch nur in geringer Menge,

Fig. 61.



Rauschbrandbazillen mit Geißeln.

Fig. 62.

Geißelzopf von Rauschbrandbazillen.

nachgewiesen haben; andere dagegen hatten in dieser Beziehung völlig negative Resultate.

Tierpathogenität.

Bezüglich der Tierpathogenität ist zu bemerken, daß Rinder, Schafe und Ziegen spontan erkranken können, während Pferde, Esel, Hunde, Schweine, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Enten, Hühner und Tauben gegen die Spontaninfektion refraktär sind. Bei Meerschweinchen sowie bei einigen größeren Tierarten ist eine experimentelle Infektion möglich, wenn größere Mengen von Rauschbrandmaterial in eine Hauttasche eingeführt werden. Aber selbst dann gelingt es keineswegs mit Sicherheit, die Tiere tödlich zu infizieren. Gänzlich unempfänglich scheint der Mensch zu sein. Ist beim Meerschweinchen die tödliche Infektion gelungen, so findet man bei der Sektion ganz ähnliche Veränderungen, wie wir sie oben als für den spontanen Rauschbrand des Rindes charakteristisch beschrieben haben. Genauere Untersuchungen zeigen, daß die Bazillen hauptsächlich in den Lymphspalten wuchern.

Die Frage, ob der sog. Geburtsrauschbrand, der bei einigen größeren Tieren, z. B. Rindern, vorkommt, eine reine Infektion mit Rauschbrandbazillen ist oder aber eine kombinierte Infektion von Rauschbrand-, Ödembazillen und Eitererregern, darüber gehen die Ansichten noch auseinander.

Diagnose. Eine einwandfreie Rauschbranddiagnose ist nur durch die bakteriologische Untersuchung zu stellen. Die Krankheitserscheinungen, die man am lebenden Tier oder am Kadaver findet, sind häufig nicht so ausgesprochen, daß man sie lediglich auf Grund des klinischen und pathologisch-anatomischen Befundes mit Sicherheit auf Rauschbrand zurückführen kann. Außerdem kommen bei Rindern Krankheiten anderer Ätiologie vor, die ähnliche Symptome bieten. Besondere Vorsicht ist geboten in Fällen, in denen charakteristische Muskelveränderungen fehlen und nur der Befund an den inneren Organen den Rauschbrandverdacht begründet. Der Nachweis der Erreger in dem brandigen Fleisch, den fibrinösen Exsudaten, im Blut und in den inneren Organen gelingt leicht, wenn die Kadaver schon einige Zeit gelegen haben, in frischen Fällen muß man oft erst eine Anreicherung der Bazillen dadurch bewirken, daß man das Untersuchungsmaterial zunächst in den Brutschrank verbringt. Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß auch bei anderen Todesfällen beim Rinde, deren Natur mehr oder weniger unbekannt ist, häufig rauschbrandähnliche Bakterien gefunden werden, und zwar sowohl in etwaigen verdächtigen Muskelveränderungen, als auch in den inneren Organen. Diese Bakterien haben einen ganz ähnlichen Formenkreis wie der Rauschbrandbazillus und werden mit letzterem von Ungeübten häufig verwechselt. *Foth* hat darauf hingewiesen, daß der Meerschweinchenversuch hier stets deutliche Unterscheidungsmerkmale bietet. Die rauschbrandähnlichen Anaëroben bilden bei Verimpfung auf Meerschweinchen auf dem Peritoneum und besonders auf der dem Zwerchfell anliegenden Oberfläche der Leber, weniger regelmäßig auch in den inneren Organen und Muskeln lange Verbände, während dies der Rauschbrandbazillus niemals tut. Außerdem wachsen jene Bazillen in der Agar-Plattenkultur (Zusatz kleiner Stückchen sterilen rohen Fleisches zum Agar, Züchtung unter Wasserstoff) meist üppiger als der Rauschbrandbazillus und bilden weniger geschlossene Kolonien, die bald fädige, fetzige, keulenförmige, bald verfilzte Ausläufer in die Nachbarschaft aussenden. Die Kulturen riechen nicht wie die des Rauschbrandbazillus charakteristisch nach ranziger Butter, sondern fade oder faulig stinkend. *Foth* hat sich auch für differentialdiagnostische Zwecke ein Serum als brauchbar erwiesen, das er durch intravenöse und subkutane Vorbehandlung von Kaninchen mit steigenden Dosen hochvirulenter 48stündiger Bouillonkulturen verschiedener Rauschbrandstämme gewann. Dieses Serum schützt, wenn es hochwertig genug ist, Meerschweinchen gegen die gleichzeitige Infektion mit Rauschbrandbazillen, nicht aber gegen die Infektion mit den rauschbrandähnlichen Anaëroben.

Epidemiologie. Der Rauschbrand ist vorwiegend eine Krankheit des Weideviehs. Der Infektionsstoff dringt bei Verletzungen meistens mit Erdpartikelchen in Wunden ein, denn die Sporen des Rauschbrandbazillus scheinen überall in den oberflächlichen Bodenschichten weit verbreitet zu sein. Der Rauschbrand verhält sich also in dieser Beziehung ähnlich wie der

Milzbrand. Ein wesentlicher epidemiologischer Unterschied beider Krankheiten besteht aber darin, daß die Rauschbrandsporen nicht vom Digestionstraktus aus infektiös wirken. Es gibt keinen Fütterungsrauschbrand. Die Seuche tritt enzootisch sowie sporadisch auf und führt gelegentlich an bestimmten Orten, die durch kranke Tiere infiziert sind und an denen sich die Erreger infolge der großen Resistenz ihrer Sporen lange halten, zu gehäuften Erkrankungen. Größere Epizootien jedoch, wie wir sie beim Milzbrand beobachten, kommen beim Rauschbrand nicht vor.

Die Prophylaxe gegen die verhältnismäßig selten vorkommende Krankheit kann, ganz analog wie beim Milzbrand, wesentlich nur in der sachgemäßen Vernichtung der infektiösen Kadaver, der Absperrung und eventuell Tötung der kranken Tiere und in der Durchführung von Schutzimpfungen bestehen.

Immunität und Schutzimpfung.

Wie die Untersuchungen von *Pasteur* und dessen Schülern *Arloing* und *Courmont* sowie die Arbeiten von *Kitt* gezeigt haben, gelingt es, Tiere mit abgeschwächtem Infektionsmaterial gegen die spontane oder künstliche Infektion mit virulentem Rauschbrand zu immunisieren. Die Abschwächung des vollvirulenten Infektionsstoffes wird durch mehrstündige Erhitzung sporenhaltigen Fleischsaftes auf 100—140° C erzielt. Auf diese Art wird Vaccin I erhalten. Vaccin II stellt einen gleichen Fleischsaft dar, der nur auf 85—90° C erhitzt ist. Der Fleischsaft wird nach der Erhitzung getrocknet und kann lange aufbewahrt werden. Vor Ausführung der Immunisierung wird das trockene Pulver in Kochsalzlösung aufgelöst und den Tieren in kleiner Menge subkutan injiziert. Wenn auch kein Zweifel darüber bestehen kann, daß auf diese Weise sich eine gegen die natürliche Infektion ausreichende Immunität erzielen läßt, so wird von den Gegnern der Rauschbrandschutzimpfung hervorgehoben, daß die Impfverluste oft recht erheblich sein können und daß die Immunität nicht immer komplett ist. Das sind allerdings Vorwürfe, die sehr vielen Schutzimpfungsverfahren in der Tiermedizin gemacht werden. Die Frage, ob die Schutzimpfung herangezogen werden soll, wird von Fall zu Fall danach zu beurteilen sein, ob sich das Verfahren bezahlt macht. In Nordamerika hat man in viehreichen Distrikten, in denen die Verluste an Rauschbrand sehr groß waren, viele Millionen von Rindern nach dieser Methode oder Modifikationen, bei denen mit Reinkulturen gearbeitet wird, immunisiert. Die Berichte lauten außerordentlich günstig und die Impfungen werden fortgesetzt.

Da es gelungen ist, durch Immunisierung von Tieren nach dem bekannten Schema der steigenden Dosen ein wirksames Rauschbrandserum zu erzielen, so ist auch eine kombinierte Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit Hilfe dieses Serums und gleichzeitiger Einverleibung des vollvirulenten oder abgeschwächten Infektionsstoffes vorgeschlagen worden. Die Zukunft muß zeigen, inwieweit diese Methode die früheren Verfahren an Sicherheit und Billigkeit übertrifft.

Literatur.

Kitt, Rauschbrand. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 2 (1903).

Arloing, Cornevin u. *Thomas,* Le charbon symptomatique du boeuf. 2. Ed., Paris 1889.

Kitt, Immunität und Schutzimpfung bei Rauschbrand des Rindes. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 4 (1904).
Graßberger u. *Schattenfroh,* Über das Rauschbrandgift. — Die Rauschbrandschutzimpfung. — Das Rauschbrandantitoxin. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* u. *Levaditi,* Jena, G. Fischer, 1908—1909.
Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh. pp. der Haustiere, Bd. 6 u. 8.

2. Malignes Ödem.

Geschichtliches.

Das „maligne Ödem", das gelegentlich bei Menschen und Tieren beobachtet wird, ist eine Wundinfektionskrankheit, deren Erreger im Jahre 1878 von *Pasteur* gefunden und zunächst mit dem Namen „Vibrion septique" belegt wurde. Eingehende Untersuchungen über diese Infektion wurden erst 1881 von *R. Koch* und *Gaffky* angestellt, welche die Ansicht *Pasteurs,* es handle sich um eine Septikämie, widerlegten und für den Erreger den heute überall akzeptierten Namen „Bacillus oedematis maligni" einführten.

Malignes Ödem ist in der vorantiseptischen Zeit sicher häufiger vorgekommen als heutzutage. Nach den in der Literatur niedergelegten Krankheitsbeschreibungen scheint die Infektion bei Mensch und Tier nicht selten durch Injektion verunreinigter Flüssigkeiten veranlaßt worden zu sein. Seit der Einführung der Antisepsis und seitdem wir Mittel besitzen, um alle Flüssigkeiten, die subkutan bei Menschen oder Tieren injiziert werden, durch Zusatz von Antisepticis steril zu erhalten, ist diese Krankheit recht selten geworden.

Der Bacillus oedematis maligni.

Der Bazillus des malignen Ödems (Taf. **39**, *Fig. 2*) ist ein Stäbchen mit abgerundeten Ecken ungefähr von der Länge des Milzbrandbazillus, aber erheblich schmäler als dieser. Er färbt sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram.* Obwohl er zahlreiche Geißeln besitzt (Fig. 63), ist seine Beweglichkeit, wie *R. Koch* feststellte, nur im Beginn der Beobachtung eine etwas lebhaftere und schlängelnde. Sehr bald verringert sie sich, offenbar durch die allmähliche Einwirkung des Luftsauerstoffes. Der Bazillus neigt zur Fadenbildung, sowohl in Kulturen, als auch im Tierkörper. Die Scheinfäden sind oft sehr lang. Die Züchtung des Ödembazillus gelingt nur unter anaëroben Bedingungen. In den tiefen Schichten der Gelatine, die verflüssigt wird, entstehen Kolonien von eigenartiger, häufig direkt kugelartiger Form. Bei Stichkulturen in Agar beobachtet man eine wolkige Trübung zu Seiten des Impfstichs. In Bouillon ist das Wachstum ähnlich dem in Gelatine. In allen Nährböden werden Gase (Taf. **39**, *Fig. 1*) entwickelt, denen ein besonders charakteristischer Geruch nicht zukommt. Der Bazillus bildet sehr widerstandsfähige Sporen (Fig. 64). Diese sind es, die seine Haltbarkeit in faulenden Flüssigkeiten und namentlich in Staub und Erde bedingen, denn der Ödembazillus ist in ganz ähnlicher Weise wie der Rauschbrand- und Tetanusbazillus ein weit verbreiteter Bewohner der oberen Bodenschichten.

Bei Verimpfung von Gartenerde auf die verschiedenen Laboratoriumstiere findet man neben dem Ödembazillus noch ähnliche Bakterien, die an sich nicht pathogen sind, sich aber zusammen mit dem Rauschbrandbazillus oder dem Bazillus des malignen Ödems im Tierkörper vermehren können. Züchtungsversuche zeigen, daß derartige Bazillen in Gartenerde und faulenden Flüssigkeiten ziemlich weit verbreitet sind.

Fig. 1.

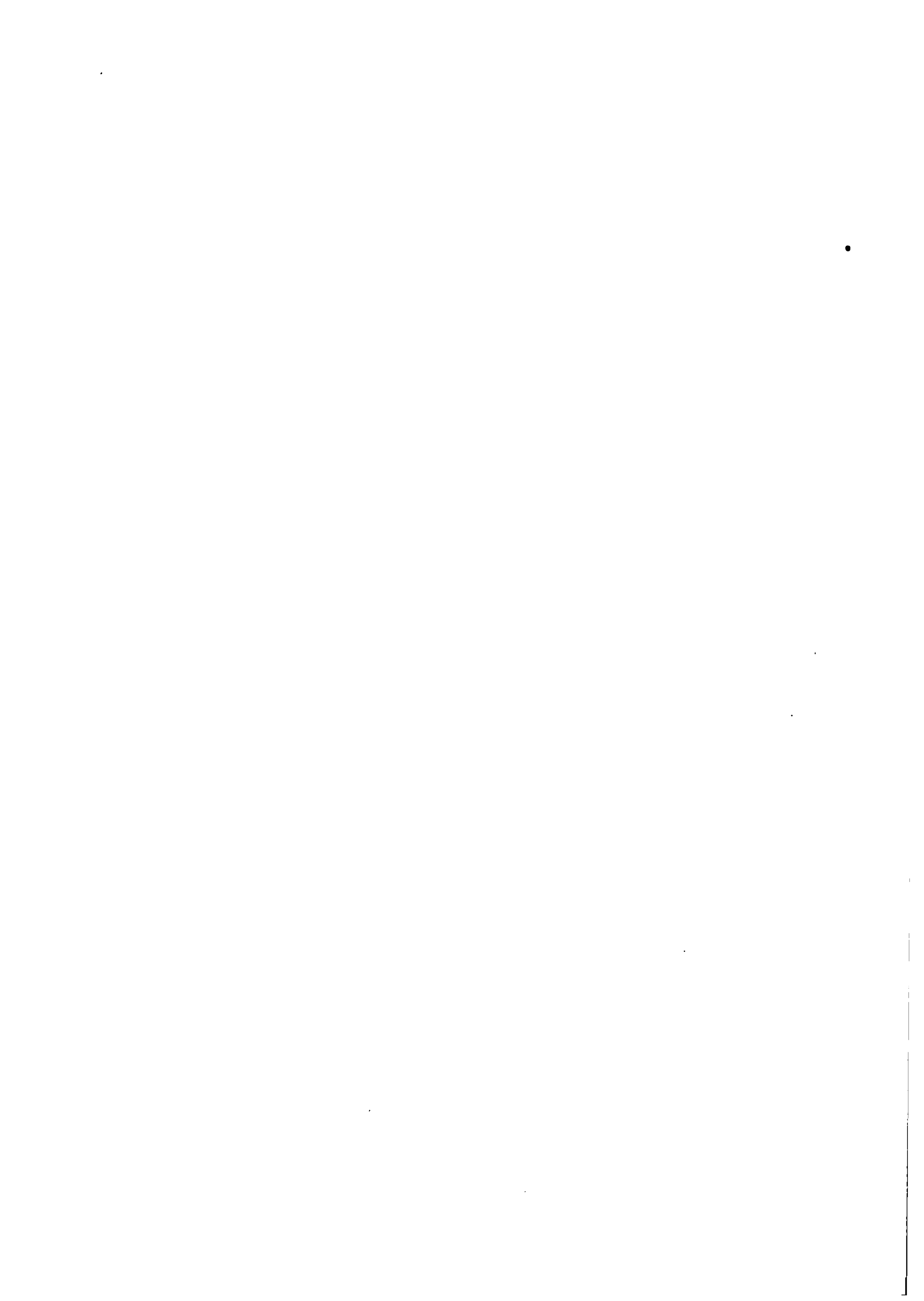


Kultur des Bac. oedematis maligni in Agar.

Fig. 2.



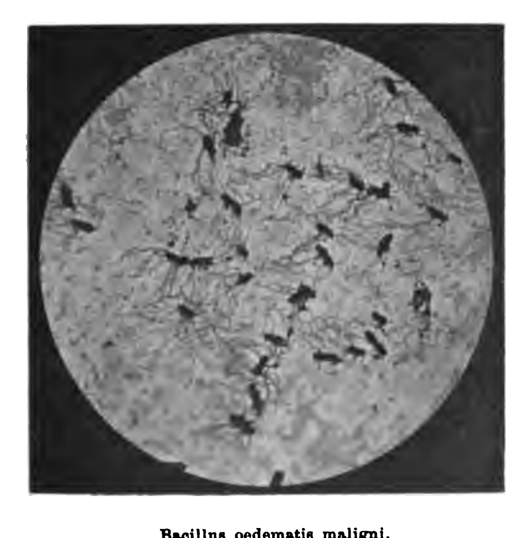
Bazillen des malignen Ödems und gramnegative Staphylokokken. Ausstrich aus Reinkulturen. Färbung nach *Gram*.



Tierpathogenität.

Spontan können Pferde, Schafe und Rinder an malignem Ödem erkranken. Der experimentellen Infektion sind fast alle Tierarten, auch die gebräuchlichsten Laboratoriumstiere, Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen, zugänglich. Namentlich bei letzteren entsteht nach der Einspritzung von Kulturaufschwemmungen in das Subkutangewebe ein nach den Untersuchungen von *R. Koch* und *Gaffky* sehr charakteristischer Krankheitsprozeß, dem die Tiere in kurzer Zeit erliegen. Bei der Obduktion findet man eine reichliche Durchtränkung des subkutanen Gewebes und der darunter befindlichen Muskulatur mit einer serösen, blutig gefärbten Flüssigkeit, in der die Bazillen in reichlicher Menge vorhanden sind. Es handelt sich also beim Meerschweinchen, worauf *Koch* besonders hinweist, um die Entstehung eines fortschreitenden Ödems ohne Bildung von Gasblasen. Während des Lebens dringen die Bazillen

Fig. 63.



Bacillus oedematis maligni.
Geißelfärbung.

Fig. 64.



Bacillus oedematis maligni.
Sporenfärbung.

nicht in die Blutbahn ein. Es liegt somit keine Septikämie vor, sondern ein lokaler, wenn auch örtlich fortschreitender Krankheitsprozeß. Nach dem Tode des Tieres aber vermehren sich die Erreger schnell und sind dann im Blute in großer Zahl anzutreffen.

Malignes Ödem beim Menschen.

Infektionen des Menschen mit dem Bazillus des malignen Ödems sind verhältnismäßig selten. Sie schließen sich, ähnlich wie der Wundstarrkrampf, meist an schwerere Verletzungen an, bei denen die Wunden mit Straßenstaub und Schmutz verunreinigt wurden. *Brieger* und *Ehrlich* sahen 2 Fälle — die ersten beim Menschen, die einwandfrei beschrieben wurden — infolge einer zu Heilzwecken vorgenommenen subkutanen Injektion von Moschustinktur auftreten, die offenbar durch sporenhaltigen Staub verunreinigt war.

Auch beim Menschen sind die Hauptcharakteristika des Krankheitsprozesses die unter erheblicher Steigerung der Körpertemperatur eintretende Bildung eines rasch fortschreitenden entzündlichen Ödems in der

Umgebung der Wunde, die den Erregern als Eintrittspforte diente, und die meist tödliche Wirkung der Infektion. Der Verlauf beim Menschen entspricht aber keineswegs in allen Fällen dem Krankheitsbild, das wir nach der experimentellen Infektion des Meerschweinchens zu sehen gewohnt sind. Es kommen auch Fälle vor, in denen die Ödemflüssigkeit von kleinen Gasblasen durchsetzt ist (die Fälle von *Brieger* und *Ehrlich* zeigten z. B. dieses Verhalten)', und ebenso Infektionen, bei denen die Gasbildung im Gewebe so hochgradig ist, daß sie völlig das Bild des Gasbrandes bieten. Wir werden im nächsten Abschnitt hierauf zurückkommen. Die Annahme, daß es sich in diesen Fällen stets um Mischinfektionen mit anderen gasbildenden Bakterien handle, kann nach den Untersuchungen von *Ghon* und *Sachs* nicht mehr aufrecht erhalten werden. Denn diese Autoren stellten fest, daß durch den Bacillus oedematis maligni allein auch typische Formen der Gasphlegmone entstehen können.

Wenn das maligne Ödem beim Menschen eine verhältnismäßig seltene Krankheit ist, obwohl die Sporen der Erreger in der Außenwelt weit verbreitet sind und wohl auch häufig Gelegenheit finden, in Wunden einzudringen, so müssen wir uns diese Erfahrungstatsache wohl dadurch erklären, daß die Empfänglichkeit des Menschen für sie im allgemeinen gering ist. Die Infektion kommt anscheinend nur dann zustande, wenn größere Mengen der Bazillen oder Sporen in den Körper eindringen und hier besonders günstige Bedingungen für ihre Fortentwicklung finden. Mehrfach wurde malignes Ödem bei Personen festgestellt, die kurz zuvor andere schwere Krankheiten überstanden hatten und bei denen infolgedessen die allgemeinen Widerstandskräfte des Organismus geschwächt waren. Manche Autoren neigen der Ansicht zu, daß zur Vermehrung des Ödembazillus im Unterhautzellgewebe außer einer durch Traumen oder dergl. bedingten Gewebsschädigung zunächst die Gegenwart anderer, negativ chemotaktischer, d. h. die Leukozytenzuwanderung verhindernder Bakterien nötig sei. Daß durch Beschmutzung von Wunden mit Straßenstaub usw. sehr häufig Mischinfektionen zustande kommen, liegt auf der Hand.

Epidemiologie.

Das gleiche gilt wohl für die Spontanerkrankungen der Haustiere, die in noch weit größerem Maße als der Mensch Gelegenheit haben, die Sporen des Ödembazillus in sich aufzunehmen und offenbar auch zur Weiterverbreitung dieser Bakterien durch ihren Kot wesentlich beitragen. Es dürften hier ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie wir sie bei Besprechung des Tetanus eingehender geschildert haben.

Diagnose.

Für die Differentialdiagnose der Krankheit beim Menschen kommen eigentlich nur noch schwere septische Phlegmonen in Frage. Züchtungsversuche, unter Umständen schon ein hängender Tropfen (Beweglichkeitsprüfung) werden mit Leichtigkeit die Differentialdiagnose auf bakteriologischem Wege ermöglichen. Bei Tieren kommt für die Differentialdiagnose vor allem der Rauschbrand in Frage. Vielfach wird es sich um Mischinfektion handeln. Das maligne Ödem wird als spontane Krankheit bei Tieren allerdings selten beobachtet. Es tritt ebenso wie beim Menschen mitunter nach Injektion von Materialien auf, in denen die Bazillen in größerer Menge enthalten sind (tierische Flüssigkeiten, Serum, Blut, verunreinigte Lösungen von Arzneimitteln usw.).

Prophylaxe.

Die Prophylaxe des malignen Ödems besteht vor allen Dingen in der Verhütung, daß Flüssigkeiten, in denen der Ödembazillus ge-

wuchert ist, zur Injektion benutzt werden. Da die Sporen des Ödembazillus auch im Zimmerstaub gelegentlich vorkommen, so ist es ja leicht verständlich, wie in Flüssigkeiten, die Eiweiß und kein Antiseptikum enthalten, gelegentlich eine Vermehrung der mit Staubpartikelchen hineingefallenen Sporen stattfinden kann.

Literatur.

Jensen, Malignes Ödem. *Kolle-Wassermanns* Handb. d. pathog. Mikroorgan., Bd. 2 (1903).
R. Koch, Über die Ätiologie des Milzbrandes. Mitt. a. d. kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1 (1881).
Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung. Ebenda.
Pasteur u. *Joubert,* Charbon et septicémie. Bullet. de l'Acad. de méd. Séance, 1877 u. 1881.
Brieger u. *Ehrlich,* Über das Auftreten des malignen Ödems bei Typhus abdominalis. Berliner klin. Wochenschr., 1882.
Jensen u. *Sand,* Über malignes Ödem beim Pferde. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 13 (1897).
Ghon und *Sachs,* Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. Zentralblatt f. Bakt., Bd. 34—36, 1903.
v. Hibler, Untersuchungen über pathogene Anaëroben. Jena, G. Fischer, 1908.

3. Gasbrand.

Geschichtliches.

Ein weiterer Krankheitszustand, der ebenfalls durch anaërobe Bakterien verursacht wird, aber ätiologisch keine einheitliche Infektion darstellt, ist der Gasbrand. Über seine Erreger haben uns die Arbeiten von *Fraenkel, Hitschmann* und *Lindenthal, Welch, Grassberger* und *Schattenfroh* u. a. und besonders die Untersuchungen von *Ghon* und *Sachs* näheren Aufschluß gebracht.

Der Gasbrand, auch Gangrène foudroyante oder Gasphlegmone genannt, ist charakterisiert durch eine progrediente, mit Gasbildung im Gewebe verbundene Nekrose und führt in der Mehrzahl der Fälle unter dem Bilde einer schweren Intoxikation zum Tode. Die Infektion schließt sich mit Vorliebe an komplizierte Frakturen oder ausgedehntere Verletzungen der Weichteile an, wenn die Wunden mit Erde oder Staub verunreinigt wurden. Sie hat daher meist an den Extremitäten und am Rumpf ihren Sitz. Gegen Ende der Krankheit können aber auch die inneren Organe des Körpers in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Infektion wurde bereits 1853 von *Maisonneuve* als „Gangrène gazeuse" beschrieben und auch von *Pirogoff* in seinen „Grundzügen der allgemeinen Chirurgie" anschaulich geschildert. Die Feststellung der Ursache dieses eigenartigen Zustandes hat schon früh das Interesse der Forscher auf sich gezogen, aber einen tieferen Einblick in die Ätiologie haben uns erst die eingehenden bakteriologischen Untersuchungen der neueren Zeit gebracht, durch die vor allem eine Abtrennung des Leidens von dem „malignen Ödem" ermöglicht wurde.

Krankheitsbild.

Eine prägnante Schilderung dieses Krankheitszustandes geben *Hitschmann* und *Lindenthal* in folgenden Worten:

„Die erkrankte Partie selbst, z. B. eine Extremität, bietet in ausgesprochenen Fällen folgendes Bild: Auf mehr oder minder weite Strecken ist sie hochgradig verändert, sehr lebhaft an das Aussehen fauler Leichenteile erinnernd. Die Haut ist im Bereiche der kranken Extremität zumeist bleigrau bis dunkelgrau, manchmal auch

mit einem Stich ins Grüne; die Epidermis ist häufig in Form von Blasen, die mit einer dunkelbraunroten Flüssigkeit gefüllt sind, abgehoben oder sie hängt in Fetzen herab und fehlt dann auf mehr oder minder weite Strecken . . .

Die subkutanen Venen scheinen als dunkle Stränge durch. Wo die Epidermis fehlt, ist das Corium bald vertrocknet, braun, pergamentartig, oder es ergießt sich darüber eine serös-hämorrhagische Flüssigkeit. Die Haut ist von ihrer Unterlage durch Gas und Flüssigkeit abgehoben und man hat beim Tasten das Gefühl, als ob man ein Luftkissen palpieren oder Schnee zusammenpressen würde. Schneidet man ein, so entweicht das Gas und es entleert sich daneben eine geruchlose oder mehr oder minder deutlich sauer riechende, an ranzige Butter erinnernde, licht- bis dunkelbraun gefärbte, seröse Flüssigkeit. Überall, wo sich lockeres, interstitielles Gewebe befindet, ist Gas und Flüssigkeit am reichlichsten vorhanden.

Die Muskulatur ist in ihrer Farbe ebenso wie in ihrer Konsistenz verändert, zumeist ist sie braun, manchmal dunkelbraun, ein anderes Mal ist sie lichtgelb, lehmgelb, wie gekocht aussehend, dabei ist sie morsch und brüchig, oft zunderartig zerfallend; oder sie ist sehr stark durchfeuchtet, dann ist sie aber auch nicht morsch und brüchig, sondern matsch bis zerfließend. Mit der Konsistenz geht Hand in Hand die Gasbildung. Die Muskeln sind ebenso wie die anderen Gewebe von zumeist kleinen Gasblasen durchsetzt; sind die letzteren sehr reichlich vorhanden, so pflegt die Muskulatur lehmgelb oder wie gekocht auszusehen und trocken zu sein. Auch sonst scheint zwischen Flüssigkeitsmenge und Gasbildung ein gewisses Verhältnis zu bestehen. Fast überall sind Blutungen vorhanden.

Diese Veränderungen beschränken sich bald auf die von der Verletzung betroffene Extremität, bald reichen sie bis an den Stamm hinauf. Aus weitesten dringt die Gasbildung vor."

Ätiologie. Die ätiologischen Forschungen haben ergeben, daß dieses kurz skizzierte Krankheitsbild durch verschiedene Erreger ausgelöst werden kann, die möglicherweise auch wieder bestimmten Gruppen von Bakterien angehören, deren einzelne Arten sich im System sehr nahe stehen.

Die eine Bakterienart, die bei Fällen von Gasbrand des Menschen als Erreger festgestellt wurde, wird repräsentiert durch den Bacillus phlegmones emphysematosae — meist kurz als „*Fraenkel*scher Gasbazillus" bezeichnet —, der zuerst 1892 von *Welch* und *Nuttall* gefunden, dann aber 1893 von *E. Fraenkel* genauer beschrieben wurde.

Es handelt sich um ein meist kurzes, etwas plumpes Stäbchen mit abgerundeten Ecken, das häufig in Form von Diplobazillen oder auch in Fäden angetroffen wird. Es ist unbeweglich und bildet auf gewöhnlichen Nährböden keine Sporen, färbt sich gut mit allen Anilinfarben und gibt bei Anwendung der *Gram*schen Methode den Farbstoff nicht ab. Kapselbildung ist mehrfach beobachtet worden, scheint aber nur unter besonderen, bisher nicht genauer erforschten Umständen einzutreten. Der Bazillus wächst nur unter anaëroben Bedingungen und entwickelt namentlich in zuckerhaltigen Nährböden lebhaft Gas. Auf der Oberfläche des Agarröhrchens bildet er einen grauweißen, faden-

ziehenden Belag. Die isolierten Kolonien bieten keine besonders charakteristischen Merkmale, sie haben meist eine elliptische oder wetzsteinartige Form und bestehen aus einem dunkleren Zentrum, das von einer helleren, aufgefaserten Randzone umgeben ist. In Gelatine entstehen nach 48 Stunden kleine bräunlichgelbe runde Kolonien, um die sich später eine Gasblase bildet. Die Gelatine wird langsam verflüssigt. Auch in Traubenzuckerbouillon, Serum und Milch werden reichliche Mengen von Gas produziert, das einen penetranten Schwefelwasserstoffgeruch aufweist.

Für Kaninchen und Mäuse ist der Bacillus phlegmones emphysematosae nicht pathogen, dagegen ruft er bei Verimpfung auf Meerschweinchen sehr charakteristische Erscheinungen hervor. Wenn man diese Tiere subkutan in der Bauchgegend mit nicht zu geringen Mengen der Kultur infiziert, so entwickelt sich meist eine sehr ausgedehnte schmerzhafte Infiltration an der Impfstelle. Diese ist durch die Exsudation einer mehr oder weniger reichlichen Menge fleischwasserähnlicher Flüssigkeit bedingt und durch die beim Befühlen deutlich nachweisbare Anwesenheit von Gas besonders charakterisiert. Das Exsudat ist in der Regel zellarm, häufig findet man die in ihm enthaltenen Leukozyten vollgestopft mit Bazillen. Eigentliche Eiterbildung fehlt. Die Infektion führt in der Regel in wenigen Tagen zum Tode des Tieres.

Untersucht man die Organe der verendeten Meerschweinchen, so sieht man die Bazillen hauptsächlich in dem serösen Exsudat zwischen Subkutis und Muskulatur liegen. Die Bindegewebsfasern des Subkutangewebes sind ebenso wie die Muskelbündel aufgequollen und auseinandergedrängt, letztere sind stellenweise zerfallen und in eine amorphe, bröcklige Masse verwandelt. Zellige Elemente, die auf Entzündungsvorgänge schließen lassen, sind oft gar nicht oder nur sehr spärlich vorhanden. Es beherrschen also die Nekrose und die seröse Durchtränkung das histologische Bild, die entzündlichen Veränderungen treten demgegenüber völlig in den Hintergrund. Wenn man die Tiere 24 Stunden nach dem Tode bei Zimmertemperatur liegen läßt, kann man Gasbildung auch in den inneren Organen des Körpers beobachten. Diese sog. „Schaumorgane“ entstehen dadurch, daß die gasbildenden Erreger postmortal in die Körpergewebe weiter vordringen.

Über die Stellung des Bacillus phlegmones emphysematosae im Bakteriensystem und seine Zugehörigkeit oder Artverschiedenheit von anderen Mikroorganismen, die ebenfalls aus Fällen von Gasbrand isoliert wurden, gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Es sind bisher einwandfreie Fälle mit einer nach allen Richtungen hin vollständigen Untersuchung der bei ihnen gefundenen Erreger nur in geringer Zahl beschrieben worden, sodaß man ein endgültiges Urteil wohl noch nicht fällen kann.

Auf Grund der neueren Arbeiten, die diese Frage betreffen, scheint die Annahme berechtigt, daß mit dem Bacillus phlegmones emphysematosae *E. Fraenkels* der von *Welch*, *Howard* u. a. beschriebene „Bacillus aërogenes capsulatus“ und auch der „Granulobacillus immobilis“ von *Grassberger* und *Schattenfroh* identisch sind, oder daß sie sich wenigstens im System sehr nahestehen. Die hier und dort beschriebenen Abweichungen der einzelnen Bakterien in ihrem biologischen Ver-

halten können ungezwungen durch die Annahme verschiedener Varietäten erklärt werden. Auch die in den einzelnen Krankheitsfällen beobachteten Verschiedenheiten der pathologisch-anatomischen Veränderungen rechtfertigen eine sichere Trennung der einzelnen, hier genannten Bakterienarten nicht ohne weiteres, denn wir sehen derartige Abweichungen in der Wirkung der Erreger auch bei anderen Infektionen und können uns die Unterschiede im Krankheitsbild durch die verschiedene Beschaffenheit der betreffenden Organe und durch die individuelle Disposition des Kranken, vielleicht auch durch den Infektionsmodus und Mischinfektion, die hier besonders häufig vorkommt, unschwer erklären.

Auch der Bacillus phlegmones emphysematosae bewirkt keineswegs immer das sich als Gasphlegmone charakterisierende Krankheitsbild, sondern er ist auch z. B. in den Produkten einer rein eitrigen Meningitis einwandfrei festgestellt worden. Ebenso findet er sich im Tierkörper, z. B. bei Hunden, unter Umständen bei Prozessen, die einen deutlich entzündlichen Charakter tragen.

Der *Fraenkel*sche Gasbazillus ist ein anscheinend weit verbreitetes Bakterium, das in der Regel wohl ein saprophytisches Dasein führt und nur unter besonderen Bedingungen pathogene Eigenschaften entfaltet. Die Annahme mancher Autoren, daß er der einzige pathogene Vertreter aus einer besonderen Gruppe von Anaëroben sei, ist dadurch hinfällig geworden, daß es gelungen ist, auch mit Reinkulturen des saprophytischen Granulobacillus butyricus immobilis, den *Grassberger* und *Schattenfroh* aus 80% der untersuchten Proben von Marktmilch züchten konnten, bei Tieren Gasbrand zu erzeugen.

Daß der Gasbazillus für sich allein im Tierversuch die charakteristischen Erscheinungen der Infektion hervorrufen kann, ist nicht zu bezweifeln. Ob aber für die Genese der menschlichen Gasphlegmone außer der individuellen Disposition, der Menge und der Virulenz der eingedrungenen Keime nicht auch die Mischinfektion eine wichtige Rolle spielt, muß zunächst als unentschieden gelten.

Der Bacillus phlegmones emphysematosae ist auch der häufigste Erreger der sog. „Schaumorgane". Diese entstehen dadurch, daß gasbildende Bakterien, meist wohl vom Darm aus, in dem sie häufig angetroffen werden, postmortal in die Körperorgane (Leber, Nieren usw.) eindringen und sich dort vermehren. Daß es sich hier lediglich um postmortale Vorgänge handelt, wurde von *Westenhöffer* dadurch bewiesen, daß eine Bildung von Gas in den inneren Organen der mit Gasbazillen infizierten Tiere immer ausblieb, wenn die Organe durch sterile Entnahme aus dem sterbenden Tier und sterile Aufbewahrung im Brutschrank vor dem Eindringen der Bakterien geschützt wurden.

Nun kann aber das klinische und pathologische Bild der Gasphlegmone nicht nur durch den Bacillus phlegmones emphysematosae verursacht werden, sondern auch der Bazillus des malignen Ödems*), der sich von ihm unschwer durch seine Beweglichkeit, die unter gewöhnlichen Bedingungen stattfindende Sporenbildung und durch seine

*) Allem Anschein nach ist auch der in mehreren Fällen von Gasbrand von *Wicklein* gefundene „Bacillus emphysematis maligni" dem Bazillus des malignen Ödems identisch.

Pathogenität für Kaninchen unterscheiden läßt, vermag genau die gleichen Krankheitserscheinungen, die gleichen grob-anatomischen und auch histologischen Befunde hervorzurufen. Darüber kann nach zahlreichen Befunden, die *Ghon* und *Sachs* kritisch besprochen haben, kein Zweifel sein.

Wir müssen also annehmen, daß die Bezeichnung „Gasbrand" einen Sammelbegriff darstellt, unter dem klinisch und pathologisch-anatomisch einheitliche, ätiologisch aber differente Infektionen zusammengefaßt werden. Wie *Ghon* und *Sachs* mit Recht betonen, kann eine richtige Auffassung über das Wesen dieser Erkrankungen nur dadurch ermöglicht werden, daß das ätiologische Moment als maßgebender Faktor für die Bezeichnung der Infektion angesehen wird. Es liegen die Verhältnisse hier ähnlich wie etwa bei der „echten Diphtherie" und der „Streptokokkendiphtherie". Wir hätten demnach alle Krankheitsfälle, als deren Erreger der Bacillus oedematis maligni festgestellt wird, dem „malignen Ödem" zuzurechnen, auch wenn das klinische Bild die Erscheinungen des Gasbrandes aufweist, und hätten dem „malignen Ödem" das „maligne Emphysem" gegenüberzustellen. Als Erreger der letztgenannten Infektion würde dann nur der „Bacillus phlegmones emphysematosae" oder, wie er besser genannt werden würde, der „Bazillus des malignen Emphysems" zu gelten haben. Die Bezeichnungen „Gasbrand", „Gasphlegmone", „Gangrène foudroyante" wären, da sie nur einseitige anatomische Begriffe charakterisieren, zu verwerfen.

Literatur.

Ghon u. *Sachs,* Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 34—36 (1903—1904).

v. Hibler, Beiträge zur Kenntnis der durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionskrankheiten der Tiere und des Menschen. Ebenda, Bd. 25 (1899).

Leclainche u. *Vallée,* Etude comparée du vibrion septique et de la bactérie du charbon symptomatique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14 (1900).

Leclainche u. *Morel,* La sérothérapie de la septicémie gangréneuse. Ebenda, 1901.

Silberschmidt, Bakteriologisches über einige Fälle von Gangrène foudroyante. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 41 (1902).

Hitschmann u. *Lindenthal,* Über die Gangrène foudroyante. Sitzungsber. der kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien, 1899.

E. Fraenkel, Über Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 40 (1902).

Albrecht, Über Infektion mit gasbildenden Bakterien. Arch. f. klin. Chir., Bd. 67 (1902).

Kamen, Zur Ätiologie der Gasphlegmone. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35 (1904).

Grassberger u. *Schattenfroh,* Über Buttersäurebazillen und ihre Beziehungen zu der Gasphlegmone. Münchener med. Wochenschr., 1900. — Archiv f. Hygiene, Bd. 37 (1900), 48 (1903) u. 60 (1907).

Westenhöffer, Über Schaumorgane und Gangrène foudroyante. *Virchows* Arch., Bd. 168 u. 170 (1902).

v. Hibler, Untersuchungen über pathogene Anaëroben. Jena, G. Fischer, 1908.

30. VORLESUNG.

Influenza.

Einleitung. Unter dem Begriff der Influenza werden im ärztlichen Sprachgebrauch viele Affektionen zusammengefaßt, die ätiologisch nicht zu der als spezifische Infektionskrankheit anzusehenden Influenza gehören. Gerade bei dieser Krankheit kann die klinische Diagnose außerordentliche Schwierigkeiten bereiten, denn es gibt verschiedene infektiöse akute Erkrankungen der Respirationswege, hervorgerufen durch Pneumokokken und Streptokokken, die im klinischen Bilde die größte Ähnlichkeit mit der Influenza aufweisen können. Solche Erkrankungen interessieren uns hier nicht. Auch diejenigen sporadischen Grippefälle, bei denen die Influenzabazillen nicht gefunden werden, sollen, weil die Ätiologie dieser endemischen Krankheit nicht einheitlich und noch nicht völlig geklärt ist, unberücksichtigt bleiben. Im folgenden wird vielmehr nur von der epidemischen Influenza, bei welcher die *Pfeiffer*schen Influenzabazillen gefunden sind, die Rede sein.

Geschichtliches. Es hat unter diesen Umständen verhältnismäßig geringen Wert, geschichtliche Studien über das Vorkommen der Influenza in früheren Jahrhunderten und im Altertum anzustellen. Sicher ist, daß die Influenza ebensowenig wie die anderen Infektionskrankheiten in späterer oder früherer Zeit autochthon entstanden ist. Aber die Abgrenzung der Epidemien von anderen Seuchen allein auf Grund von Beschreibungen dürfte heutzutage außerordentlich schwierig sein. Die Aufzeichnungen aus dem 18. und 19. Jahrhundert enthalten allerdings Mitteilungen über die klinischen Erscheinungen der Krankheit, wie sie bei verschiedenen Pandemien so präzise beobachtet sind, daß man daraufhin die einzelnen großen Seuchenzüge der Influenza während der letzten Jahrhunderte wohl verfolgen kann. Bei allen diesen Pandemien, die den ganzen Erdkreis innerhalb kurzer Zeit umzogen haben, wird von den Schriftstellern das plötzliche Befallenwerden der Kranken in voller Gesundheit und die außerordentlich rasche Verbreitung der Seuche von Ort zu Ort, oft über weite Strecken in einem Lande hin, hervorgehoben. Die wichtigste der großen Epidemien des 19. Jahrhunderts ist diejenige, welche im Jahre 1889 begann und sich in Deutschland bis 1893 gehalten hat. Bei dieser Epidemie wurde von *Richard Pfeiffer* 1892 ein außerordentlich kleines Stäbchen, der Influenzabazillus, gefunden und als der Erreger der epi-

demischen Influenza beschrieben. Innerhalb einiger Wochen wurde die Seuche gegen Ende des Jahres 1889 in ganz Deutschland von Osten nach Westen in fast jede Stadt und jedes Dorf verschleppt. Von Deutschland hat sie sich nach Frankreich, Italien, England und dem übrigen Europa verbreitet.

Seit dem Ende der neunziger Jahre ist die durch Stäbchen verursachte seuchenhafte Influenza in Europa nicht wieder zu epidemischer Ausbreitung gelangt und der Influenzabazillus in vielen Ländern nicht mehr gefunden worden. Von manchen Seiten wird deshalb seine ätiologische Bedeutung angezweifelt. Bei jener großen Epidemie war er wohl zweifellos der Erreger.

Klinische Symptome.

Was die klinischen Symptome der Influenza betrifft, so ist der Beginn meist akut. Häufig eingeleitet von einem Schüttelfrost, setzt ein ziemlich hohes Fieber ein, verbunden mit Abgeschlagenheit, Kopf- und namentlich Rückenschmerzen. Schon sehr bald nach dem Beginn des Fiebers oder schon vorher zeigen sich katarrhalische Erscheinungen der Schleimhäute des Respirationstraktus. Meist besteht Schnupfen, Konjunktivitis, Laryngitis und bald gesellt sich eine Bronchitis hinzu. In vielen Fällen schließt sich an letztere eine Pneumonie an, die hauptsächlich bei Herzkranken, schwächlichen Personen und Phthisikern zur Todesursache wird. Das Charakteristische dieser Influenzapneumonie ist das Auftreten von einzelnen Herden, die sich häufig auch durch die Perkussion und Auskultation voneinander abgrenzen lassen. Das Sputum pflegt anfangs glasig-schleimig, später rein eitrig zu sein. Die Pneumonie ist häufig kompliziert durch Pleuritis, Lungenabszesse und Lungengangrän; in vielen Fällen geht sie in Verkäsung über. Als Folgeerscheinungen der Influenza werden weiterhin häufig Erkrankungen des Mittelohres und Meningitis sowie Endokarditis und Perikarditis beobachtet. Neben den Erscheinungen des Respirationstraktus stehen nervöse Störungen im Vordergrunde des klinischen Bildes, die wohl als der Ausdruck einer starken Giftwirkung der Influenzaerreger aufzufassen sind. Bei Phthisikern geht die akute Form der Influenza häufig in die chronische über, indem die Infiltrationen der Lunge, ausgehend von den tuberkulösen Herden, sich immer weiter ausdehnen.

Obduktionsbefunde.

Bei der Obduktion der Influenzaleichen werden die Hauptveränderungen in dem Respirationstraktus nachgewiesen. Es finden sich starke Hyperämie der Schleimhäute der Luftwege und bronchopneumonische Herde oder die für lobuläre Pneumonien charakteristischen Infiltrate. Die Lunge ist auf der Höhe der Krankheit stark infiltriert und bietet dabei ein buntscheckiges Gesamtaussehen auf der Schnittfläche dar. Das die infiltrierten Partien umgebende submuköse Gewebe ist stark hyperämisch. Die Infiltrate können an vielen Stellen von kleinen Abszessen durchsetzt sein, die mit den Bronchien in Verbindung stehen; auch die Bronchien selbst sind häufig ganz von Eiter erfüllt. Auf Schnitten sieht man neben einer starken Desquamation der Epithelien vorwiegend eine Infiltration mit Eiterzellen in der Gegend der bronchopneumonischen Herde. In solchen Schnitten lassen sich auch die Erreger, die Influenzabazillen, teils zwischen den Epithelzellen, teils im Innern der Bronchien und in dem die kleinen und kleinsten Bronchien umgebenden Gewebe liegend, nachweisen.

Influenzabazillus. Morphologie und Biologie.

Der Influenzabazillus ist ein an den Ecken abgerundetes Stäbchen, das mit zu den kleinsten Mikroorganismen gehört, die wir kennen. Seine Größe schwankt zwischen 1 und 2 μ. In Ausstrichen und Reinkulturen liegen die Bazillen häufig zu zweien angeordnet, sodaß für den Ungeübten Diplokokken vorgetäuscht werden können. Zur Färbung eignet sich besonders eine verdünnte Lösung von Karbolfuchsin. Die Influenzabazillen nehmen den Farbstoff weniger leicht an als andere Bakterienarten, ein Umstand, der bei der Untersuchung von Sputumpräparaten oder von Leichenmaterial für die Diagnose von Wichtigkeit sein kann. Der *Gram*schen Färbung sind sie nicht zugänglich. Die Influenzabazillen sind unbeweglich und bilden keine Sporen.

Auf gewöhnlichem Agar und überhaupt auf den gewöhnlichen, im Laboratorium gebräuchlichen Nährböden erfolgt kein Wachstum. Die Influenzabazillen vermehren sich vielmehr nur in Kulturmedien, die Hämoglobin enthalten. Aus diesem Grunde wird zu ihrer Züchtung in erster Linie Blutagar benutzt, den man sich aus frischem Tauben-, Kaninchen- oder Menschenblut herstellt. Man verfährt dabei so, daß man nach sorgfältiger Desinfektion der Haut mit Alkohol und Sublimat aus der Flügelvene der Taube oder der Ohrvene eines Kaninchens Blut austreten läßt. Nachdem man die ersten Tropfen hat wegfließen lassen, fängt man die folgenden vorsichtig mit einer Platinöse auf, überträgt sie auf die Oberfläche von Agarröhrchen oder Agarplatten (mittlerer Alkaleszenz) und breitet das Blut in dünner Schicht aus. Alsdann setzt man die Röhrchen oder Platten für 24 Stunden in einen auf 37°C eingestellten Brutschrank, um ihre Sterilität zu kontrollieren. Statt das Blut auf der Oberfläche des Agars auszustreichen, kann man es auch mit dem Agar vermischen. Ein gutes Ersatzmittel für das Blut ist Hämoglobin, das ja kristallinisch rein gewonnen werden kann. Auf diesen Nährböden wachsen die Influenzabazillen bei 37° C in Form von winzigen Kolonien, die sich meist als isolierte feinste Tautröpfchen bis zu einer nur geringen Größe entwickeln und selten zusammenfließen. Zum Wachstum ist die Gegenwart von Sauerstoff erforderlich und Temperaturen, die zwischen 26° und 42° C liegen.

Interessant ist die von verschiedenen Autoren festgestellte Tatsache, daß in Symbiose mit gewissen anderen Bakterien die Influenzabazillen auch auf gewöhnlichem Agar gut gedeihen. *Grassberger* sah eine Wachstumsförderung der Influenzabazillen durch den Staphylococcus pyogenes aureus, *Cantani* eine solche durch Diphtheriebazillen und namentlich durch Gonokokken. *M. Neisser* konnte zusammen mit Xerosebazillen die Influenzabazillen auf hämoglobinfreiem Agar zu üppiger Entwicklung bringen und auch in weiteren Generationen weiterzüchten. Die Kolonien der genannten Bakterien dienen hier, wie *Neisser* sich ausdrückt, als Amme für die Influenzabazillen. Offenbar erleichtern in ähnlicher Weise auch manche im Sputum der Kranken enthaltene Mikroorganismen durch ihr Mitwachstum den kulturellen Nachweis des Influenzabazillus.

Resistenz.

Die Influenzabazillen sind außerordentlich labile Gebilde. Durch Austrocknung werden sie in kürzester Zeit abgetötet, ebenso durch Erwärmen auf Temperaturen, die über 56°C liegen. Da sie keine Sporen bilden, sind sie auch im feuchten Zustande, z. B. in Kulturen, nur sehr wenig haltbar. Es ist daher notwendig, Kulturen in Zwischenräumen

von höchstens 8—10 Tagen überzuimpfen. Bei niederen Temperaturen sterben die Influenzabazillen in den Kulturen noch rascher ab als bei Aufbewahrung im Brutschrank von 37° C.

Tierpathogenität. Die Influenza ist eine ausgesprochene Menschenkrankheit, die bei Tieren nicht vorkommt. Dementsprechend ist es auch noch nicht gelungen, durch Einverleibung kleiner Mengen der Infektionserreger auf irgend eine Weise bei unseren Versuchstieren eine wirkliche Infektion mit Influenzabazillen zu erzielen. Auch beim Affen kommt es, selbst wenn man größere Kulturmengen in die Trachea oder in die Lunge einspritzt, nicht zu einer Vermehrung der Influenzastäbchen; sie sterben vielmehr auch hier schnell ab und wirken wesentlich nur durch die während ihres Absterbens freiwerdenden intrazellulären Giftstoffe. Unter Kollaps, Zyanose, Dyspnoe sieht man unter Umständen die Tiere eingehen. Durch intravenöse und intraperitoneale Einverleibung sehr großer Mengen von Kultur gelingt es auch, Kaninchen und Meerschweinchen zu töten. Besonders nach Injektion einer abgetöteten oder lebenden Influenzakultur in die Gehirnsubstanz stellt sich, wie *Cantani* fand, rasch eine tödlich verlaufende Vergiftung ein. Großen Wert haben allerdings derartige Versuche, bei denen das Gehirn direkt schwer geschädigt wird, keineswegs, weil die Versuchsanordnung eine sehr rohe ist.

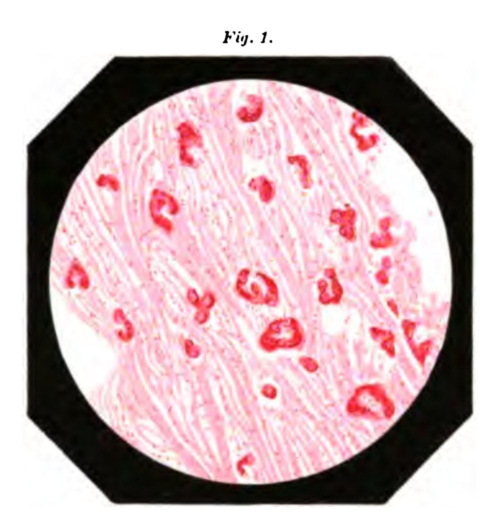
Influenzaähnliche Bazillen. Es gibt eine ganze Reihe von Bakterien, die morphologisch und kulturell eine große Ähnlichkeit mit dem Influenzabazillus aufweisen. In eiweißhaltigen Faulflüssigkeiten, in zersetztem menschlichem Sputum finden sich saprophytisch wuchernde influenzaähnliche Stäbchen. Zum Teil wachsen auch diese kleinen Bazillen auf künstlichen Nährböden nur dann, wenn sie Hämoglobin enthalten. Aber auch bei anderen Krankheiten der Menschen und der Tiere sind influenzaähnliche Stäbchen beschrieben und zum Teil sogar als Erreger der betreffenden Affektionen angesprochen worden. Das letztere ist z. B. der Fall bei den Stäbchen, die im Sputum Keuchhustenkranker von *Spengler*, *Jochmann* und *Krause* u. a. gefunden wurden. Auch im Kaverneninhalt bei Phthisikern, in dem eitrigen Inhalt der Mittelohrhöhlen bei Otitis media und bei Bronchiektasien, namentlich nach Keuchhusten, kommen kleine Stäbchen vor, die sich oft biologisch nur schwer von den echten Influenzabazillen unterscheiden lassen. Sie sind aber doch von einigen Forschern von den echten Influenzabazillen differenziert und als Pseudoinfluenzabazillen bezeichnet worden. Influenzaähnliche Stäbchen wurden weiterhin bei der Staupe der Hunde, bei fieberhaften Erkrankungen der Schweine und bei Lungenerkrankungen von Ratten aus den Krankheitsprodukten gezüchtet.

Fundorte der Influenzabazillen beim kranken Menschen. Beim influenzakranken Menschen finden sich die Influenzabazillen auf der Schleimhaut und in den Sekreten des Respirationstraktus. Sie sind in großer Menge auf und zwischen dem Epithel der erkrankten Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, der Bronchien und Bronchiolen nachweisbar und dringen dort, wo sich Infiltrationsherde befinden, auch in das Lungengewebe ein. In dem Lungen- und Rachenauswurf sowie im Nasensekret sind sie meist in großer Menge anzutreffen. Zu Anfang der Krankheit finden sie sich im Schleim eingebettet; sobald das Sputum aber eitrig wird, sind sie auch innerhalb der Eiterzellen nachweisbar. Die Frage, ob Influenzabazillen im Blut und in den Gehirnhäuten vorkommen, ist noch nicht völlig spruchreif. Es mag zwar hin

und wieder bei tödlich verlaufenden Fällen, namentlich in den letzten Krankheitsstadien, eine Verschleppung der Influenzabazillen in die inneren Organe und das Gehirn auf dem Blutwege stattfinden, aber im allgemeinen müssen wir daran festhalten, daß die Influenzabazillen Epithelinfektionserreger sind. Ihre Ansiedlungsstätte ist das Epithel und das darunter liegende lockere Bindegewebe der Respirationswege, von dem sie in der Regel nicht in andere Organe weiter verbreitet werden. Deshalb ist auch die Behauptung, als Ursache der Influenzameningitis wären die kleinen *Pfeiffer*schen Stäbchen anzusehen, mit einer gewissen Reserve zu verwerten. Es bedarf jedenfalls noch der Bestätigung dieser Befunde, ehe man daraus verallgemeinernde Schlüsse ziehen kann. Das gleiche gilt für den angeblich mehreren Autoren gelungenen Nachweis von Influenzabazillen im Blut. Die Influenzabazillen sind nicht so leicht zu identifizieren; es gibt, wie wir schon besprachen, eine große Menge von influenzaähnlichen Saprophyten, die zu Täuschungen und Verwechslungen Veranlassung geben können. Im Digestionstraktus sind sie bisher noch nie nachgewiesen worden, und die Veränderungen, die bei manchen Influenzakranken an der Schleimhaut des Darmes gefunden werden, sind entweder auf Mischinfektion mit anderen Bakterien oder auf toxische Effekte der Influenzabazillen zurückzuführen. Besondere Bedeutung beansprucht das Vorkommen von Influenzabazillen in dem Inhalte der Kavernen bei Phthisikern. Nach dem Überstehen eines akuten Influenzaanfalles können sich dort die Influenzabazillen monate-, ja jahrelang halten.

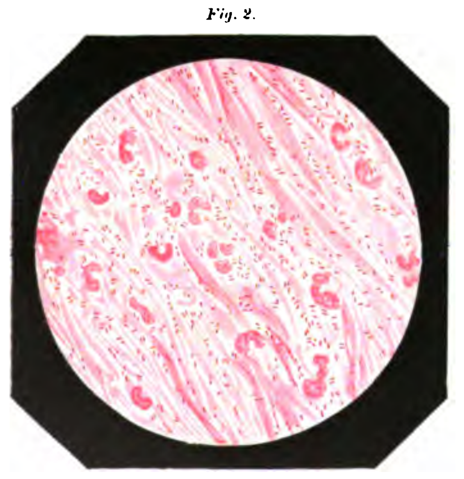
Diagnose. Die Diagnose der epidemischen Influenza muß sich in erster Linie auf den Nachweis der Influenzastäbchen stützen. Als Untersuchungsmaterial kommt der Schleim des Rachenraumes, das Nasensekret und vor allen Dingen das Lungensputum in Betracht. Das von den eigentlichen Krankheitsherden stammende Sputum muß von Beimengungen aus der Mund- und Rachenhöhle durch Waschung befreit werden. Man nimmt kleine Flocken des Schleimes oder Eiters und spült sie in mehrmals gewechseltem sterilisierten Wasser ab. Von diesem gewaschenen Sputumkern werden dann mikroskopische Deckglaspräparate angefertigt, die mit stark verdünnter *Ziehl*scher Lösung gefärbt werden. Zur Kontrolle werden aus demselben Material hergestellte Präparate der *Gram*schen Methode unterworfen. Häufig kann man schon aus dem mikroskopischen Präparat, wenn es das charakteristische Bild bietet (s. Taf. **40**, *Fig. 1 und 2*), die Diagnose Influenza stellen, namentlich dann, wenn man sicher ist, reinen Lungenauswurf vor sich zu haben. Allerdings muß man immer im Auge behalten, daß in der Mundhöhle, besonders in den Pfröpfen der Tonsillen oder in dem Inhalte kariöser Zähne und in anderen faulenden Massen sich oft kleinste Stäbchen finden, die große Ähnlichkeit mit den Influenzabazillen haben. Deshalb sollte, wo irgend möglich, die Diagnose Influenza nicht nur durch das mikroskopische Präparat, sondern auch durch das Kulturverfahren erbracht werden. Zweckmäßig ist es, das Sputum vor der Aussaat durch Verreiben in steriler Nährbouillon zu verdünnen und von dieser Aufschwemmung Kulturen auf Blutagar und zur Kontrolle auf gewöhnlichem Agar anzulegen. Man hat dann gleich ein differentialdiagnostisches Mittel in der Hand; denn die influenzaähnlichen Stäbchen wachsen zum Teil auch auf gewöhnlichem Agar, während die echten Influenzabazillen für sich

Fig. 1.



Influenzabazillen im Nasensekret. Fuchsinfärbung.

Fig. 2.



Influenzabazillen im Ausstrichpräparat von Lungensputum. Fuchsinfärbung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

allein nur auf Blutagar gedeihen. Verdünnt man das Sputum nicht vor der Aussaat in Bouillon, so findet man bei Beschickung der Agarröhrchen mit Eiter häufig auch hier ein Wachstum, weil die Influenzabazillen in dem mitausgestrichenen Eiter genügende Mengen von Hämoglobin zur Vermehrung finden.

Epidemiologie.

Nach dem Mitgeteilten kann es kaum zweifelhaft sein, daß die durch die *Pfeiffer*schen Bazillen hervorgerufene epidemische Influenza vom Influenzakranken aus dadurch übertragen wird, daß infektiöses Sekret aus den Luftwegen in den Nasenrachenraum oder die Bronchien gesunder Menschen gelangt. Die Übertragung kann einmal erfolgen durch direkten Kontakt, z. B. durch Küssen oder durch infizierte Hände, durch Benutzung gemeinsamen Eß- und Trinkgeschirrs, das nicht genügend desinfiziert ist, oder endlich auf dem Wege der *Flügge*schen Tröpfcheninfektion, denn bei dem stark hustenden Influenzakranken kommt es zu einer intensiven Zerstäubung des infektiösen Sekretes. Besondere Bedeutung beanspruchen die Phthisiker, in deren Kavernen sich Influenzabazillen angesiedelt haben. Diese gewissermaßen latenten Fälle bieten die größte Gefahr für die Verbreitung der Seuche und können zu einer dauernden Infektionsquelle für viele Menschen werden. Neben schweren, tödlichen Erkrankungen kommen auch leichte Influenzaattacken vor, und gerade diese spielen in der Epidemiologie eine große Rolle.

Prophylaxe.

Eine zielbewußte Influenzaprophylaxe durchzuführen, wird schwierig sein. Zwar läßt sich durch Isolierung der Kranken in Hospitälern oder in der Familie, soweit die Patienten an das Bett gebunden sind, eine Unschädlichmachung der Sekrete während der Krankheit ermöglichen. Aber gerade das Vorkommen von Influenzabazillen bei der chronischen Lungentuberkulose zeigt, wie unzureichend hier die Methoden der Isolierung usw. sind, die sich bei der Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten bewährt haben. Die staatliche Vorbeugung der Influenza wird wegen der großen Ansteckungsfähigkeit und raschen Verbreitung der Seuche nicht allzuviel leisten, sobald erst einmal einige Fälle vorgekommen sind. Eine große Rolle in der Prophylaxe spielt jedenfalls die persönliche Vorsicht, indem der Einzelne in Influenzazeiten sich einerseits möglichst von Kranken fernzuhalten hat und andrerseits alles vermeidet, was seinen Körper schädigen oder schwächen und so für die Infektion empfänglicher machen könnte.

Immunität.

Wenn es auch wohl keinem Zweifel unterliegt, daß das Überstehen von Influenza bei den meisten Menschen einen Schutz von mehr oder weniger langer Dauer hinterläßt, so ist es andrerseits bisher noch nicht gelungen, experimentelle Nachweise dafür zu erbringen, daß es sich um das Zustandekommen einer langdauernden, wahren Immunität handelt. Es kommt nicht selten vor, daß während ein und derselben Epidemie einzelne Personen mehrmals an Influenza erkranken. Tiere aktiv gegen das in den Leibern der Influenzabazillen enthaltene Gift zu immunisieren, ist bisher vergeblich versucht worden, und auch die Versuche, auf dem Wege der Serumtherapie eine Heilung der Infektion herbeizuführen, sind bis jetzt vollkommen negativ ausgefallen. Es treten zwar im Serum von lange mit Influenzabazillen vorbehandelten Tieren Agglutinine auf, aber eigentliche Schutz- und Heilstoffe sind bis jetzt noch nicht einwandfrei nachgewiesen.

Literatur.

R. Pfeiffer, Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., Bd. 13 (1892).
Pfeiffer u. *Beck*, Weitere Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Deutsche med. Wochenschr., 1893.
Beck, Influenza. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3 (1893).
Beck, Immunität bei Influenza. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 4 (1904).
F. Schmid, Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889—1894. Bern 1895.
Straßmann, Influenza bei Neugeborenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 19.
Deutscher Sammelforschungsbericht über die Influenzaepidemie 1889/91. Herausgegeben von *v. Leyden* u. *Gutmann*. Wiesbaden, Bergmann, 1892.
Bäumler, Über die Influenza. Verhandlungen des IX. Kongresses für innere Medizin, Wien 1890.
Wutzdorff, Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reiche. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 9 (1894).
Friedrich, Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche. Ebenda.
Kolle u. *Delius*, Untersuchungen über Influenzaimmunität. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., Bd. 24 (1897).
Bruschettini, Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Wochenschrift, 1903.
A. Cantani, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43 (1903).
Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1889—1891.
Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 6. Aufl., Leipzig 1909.
Spengler, Beobachtungen über Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 52.
S. Frank, Über einen neuen Bazillus aus der Gruppe der Influenzabazillen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 40 (1902).
A. Wolff, Über einen beim Tier gefundenen influenzaähnlichen Bazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.

31. VORLESUNG.

Lepra.

Geschichtliches.

Der Aussatz ist bereits in der Bibel beschrieben. Schon in diesen weit zurückliegenden Zeiten scheint man die Lepra als ansteckende Krankheit erkannt zu haben, denn in den schriftlichen Überlieferungen des Altertums ist verschiedentlich davon die Rede, daß man den Aussätzigen meiden soll. Die Leprösen wurden in besonderen Stadtvierteln oder an einsam gelegenen Plätzen abgesondert, offenbar, weil man die Übertragung der Krankheit auf Gesunde verhindern wollte. Im Mittelalter, wohl nicht zum mindesten infolge der Kreuzzüge, kam es zu einer epidemischen Ausbreitung des Aussatzes in Europa. Die Zahl der Leprösen war so groß, daß es notwendig wurde, besondere Anstalten, die Aussatzhäuser oder Leprosorien, für sie zu gründen. Der Orden vom heil. Georg und die Deutschritter nahmen sich pflicht- und berufsmäßig der Pflege der Aussätzigen an. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die Grundlage des heutigen Krankenhauswesens in der Gründung der Aussatzhospitäler sehen. Der Erfolg dieser Bestrebungen, die im vorigen Jahrhundert in zielbewußter Weise in Norwegen durch die Gründung zahlreicher Leprosorien wieder aufgenommen wurden, hat sich in einer Verminderung des Aussatzes gegen Ende des Mittelalters und zu Beginn der Neuzeit kenntlich gemacht. Seit dem Anfang des vorigen Jahrhunderts ist eine epidemische Ausbreitung des Aussatzes in Europa nicht mehr beobachtet worden.

Ausbreitung.

Lepra kommt zwar in verschiedenen europäischen Ländern, so in Spanien, Italien, Griechenland, der Türkei, Rußland, Finnland, Schweden, Norwegen und auf Island noch vor, in den letzten Ländern am meisten, aber die Zahl der Kranken ist doch nicht sehr groß. Auch in Deutschland gibt es stets eine Anzahl Aussätziger. Abgesehen von vereinzelten Kranken, die sich im Auslande infiziert haben und sich in verschiedenen Teilen des Reiches aufhalten, haben sich in Preußen im Kreise Memel durch Einschleppung aus Rußland 5 kleine Lepraherde gebildet. Nach den Angaben *Kirchners* sind hier seit dem Jahre 1848 im ganzen 77 Krankheitsfälle festgestellt worden. Von den Kranken waren am 31. Dezember 1908 noch 16 am Leben und 11 in einem in der Nähe von Memel gelegenen Aussatzheim, dessen Errichtung vor allen Dingen der Initiative von *M. Kirchner* zu verdanken ist, untergebracht.

Zahlreiche Lepröse gibt es noch auf vielen Inseln der Südsee, namentlich auf Hawai, ferner in Indien, Ägypten, Südafrika und Südamerika, China, Japan, aber überall ist man bestrebt, soweit dies unter den Verhältnissen der einzelnen Länder möglich ist, die Krankheit mit Hilfe zielbewußter prophylaktischer Bestrebungen zu dezimieren.

Der Leprabazillus. Morphologie und Biologie.

Als Erreger der Lepra ist der von *Armauer Hansen* entdeckte und von ihm und *Neisser* näher studierte Leprabazillus zu betrachten. Die Leprabazillen finden sich im leprös erkrankten Gewebe hauptsächlich in den sog. „Leprazellen", die sie ganz erfüllen können. *Virchow* war der Erste, der auf das konstante Vorkommen dieser sehr großen rundlichen Zellen in den Lepraknoten, den sog. Lepromen, aufmerksam machte. Von *Armauer Hansen* sowie *Boeck* und *Danielsen* wurden diese großen Zellen als Globi oder Kugeln bezeichnet. Bei Betrachtung von Zupfpräparaten, die aus Lepraknoten hergestellt sind, kann man die Leprabazillen im Innern dieser Zellen als ziemlich stark lichtbrechende, unbewegliche Stäbchen erkennen. Die von Bazillen vollgestopften Zellen haben häufig eine leichtbräunliche Färbung und zeigen im Innern Lücken, die als Vakuolen aufgefaßt worden sind. *Bergengrün* konnte in Schnitten durch leprös veränderte Schleimhaut der oberen Luftwege nachweisen, daß sich oft große Mengen von Bazillen, zu langen Bändern oder Streifen angeordnet, in den Gewebslücken hinziehen. Er hält infolgedessen die „Globi" für quergetroffene Thromben in varikös dilatierten Lymphgefäßen, die aus Bazillen, Bazillenresten, Zoogloea und geronnener Lymphe bestehen. Die Annahme von *Unna*, daß die Leprabazillen sich hauptsächlich in den Lymphspalten und Hohlräumen des Gewebes ausbreiten, würde durch diese Auffassung ihre Bestätigung finden. Setzt man zu Zupfpräparaten Ätzkali hinzu, so werden nach Auflösung der Wand der Globi die Bazillen frei, liegen aber trotzdem noch in Haufen zusammen.

Morphologisch haben die Leprabazillen eine große Ähnlichkeit mit den Tuberkelbazillen, denen sie im Bakteriensystem sehr nahe stehen, sie sind aber meist etwas gedrungener in ihren Dimensionen. Sehr charakteristisch für Leprabakterien in Schnittpräparaten und Deckglasausstrichen ist die Zusammenlagerung der Stäbchen in Haufen. Die Leprabazillen sind ebenso wie die Erreger der Tuberkulose unbeweglich und gehören wie diese zur Gruppe der sog. säurefesten Bakterien. Sie sind allerdings weniger resistent gegen Säuren als die Tuberkelbazillen und entfärben sich leichter bei Anwendung von Säuren und Alkohol; andrerseits sind sie mit gewöhnlicher Fuchsinlösung leichter färbbar als die Tuberkelbazillen. Bei Anwendung der *Gram*schen Färbung erscheinen sie dunkelblau.

Eine Züchtung der Leprabazillen ist bis jetzt nicht gelungen. Zwar haben verschiedene Forscher behauptet, die Erreger des Aussatzes auf Nährböden kultiviert zu haben, sie sind aber den Beweis schuldig geblieben, daß es sich bei ihren Kulturen nicht um Tuberkelbazillen oder andere säurefeste Bakterien handelte. In anderen Fällen sind Bazillen, die sich auf künstlichen Nährmedien als nicht säurefest erwiesen, aus leprösen Krankheitsprodukten isoliert worden; ihre Identifizierung mit den Leprabazillen ist nicht angängig. Weil man sichere Leprabazillen bisher auf keinem künstlichen Nährboden zur Vermehrung gebracht hat, sind viele Fragen der Leprapathologie der experimentellen Forschung noch entzogen und deshalb dunkel geblieben. Aus säurefesten Bakterien, die er von der Haut oder Schleimhaut von Leprösen züchtete und als Streptothrix leproides bezeichnete, hat *Deycke* mit Äther eine Substanz extrahiert, die zu den Lipasen zu gehören scheint.

Tierpathogenität.

Ein weiterer Grund für unsere etwas lückenhaften Vorstellungen über die Pathologie dieser chronischen Infektionskrankheit liegt in dem Umstand, daß Lepra auf Tiere nicht übertragbar ist. Es ist bisher keinem Forscher gelungen, durch Übertragung von Lepraknoten, selbst wenn in ihnen massenhaft Leprabazillen enthalten waren, bei Tieren, auch nicht bei Affen, eine der Lepra ähnliche Veränderung oder überhaupt eine wirkliche Infektion, d. h. durch Vermehrung der Leprabazillen im Tierkörper bedingte spezifische Krankheitserscheinungen zu erzielen. Zwar halten sich Leprabazillen, die mit Lepragewebe in den Tierkörper eingeführt sind, oft ziemlich lange in diesem lebensfähig, vor allem dann, wenn durch entzündliche Vorgänge eine Abkapselung des eingeführten Gewebes erfolgt, aber von einer nennenswerten Vermehrung und der Bildung pathologischer Produkte, die den Lepromen ähnlich oder gleich wären, kann bei derartigen Vorgängen keine Rede sein.

Klinische Einteilung der Lepra.

Vom klinischen Standpunkte unterscheidet man 3 Formen der Lepra, und zwar: 1. die sogen. tuberöse Form, Lepra tuberosa; 2. die makulo-anästhetische, Lepra maculo-anaesthetica, und 3. die gemischte Form des Aussatzes, Lepra mixta. Die erstere Form ist durch die Bildung von harten Knoten charakterisiert, die meist zuerst im Gesicht (s. Taf. **41**), besonders in der Stirngegend und um die Nase auftreten, aber auch am übrigen Körper beobachtet werden. Bei der makulo-anästhetischen Form fehlen größere Knotenbildungen; im Vordergrunde des klinischen Bildes stehen hier eigenartige, mit Pigmentierung verlaufende trophische Störungen, Fleckenbildungen, Blasen (Pemphigus leprosus) der Haut und Veränderungen an den peripheren Nerven, die zu Anästhesien, Geschwürsbildungen (s. Taf. **42**) und Gangrän führen können. Auf trophische Störungen sind auch die elephantiastischen Verdickungen, die Atrophien und Lähmungen der Muskeln zurückzuführen. Die Infiltrate und Knoten bezeichnet man auch als Leprome. Bei der gemischten Form endlich finden sich sowohl Knoten wie anästhetische Flecken und Veränderungen an den Nerven.

Die Lepra ist eine chronisch verlaufende Krankheit mit sehr langer Inkubationszeit, die in manchen Fällen auf 10—12 Jahre bemessen wird. Die Frühsymptome bei der tuberösen Form bestehen meist in der Bildung kleiner, nur wenig über die Haut hervorragender harter Knötchen an der Stirn oder an den Nasenflügeln. Auch Ausfallen der Augenbrauen wird häufig lange vor dem Auftreten sonstiger manifester Veränderungen beobachtet. Nach diesen Frühsymptomen stellt sich das erste Exanthem ein, das *Lesser* in prägnanter Kürze mit folgenden Worten beschreibt: „Es treten Flächen von Linsen- bis Flachhandgröße und darüber auf, die anfänglich lebhaft rot sind, späterhin ein immer mehr braunes Kolorit annehmen, an der Oberfläche etwas schuppen und das Niveau der normalen Haut deutlich überragen. Die Flecken sind anfänglich unregelmäßig lokalisiert und können auf allen Körperstellen auftreten; erst im späteren Verlauf tritt die Vorliebe für gewisse Teile, besonders das Gesicht, immer deutlicher hervor.“ Ein Teil der Flecken verschwindet unter Zurücklassung von Pigment, ein anderer wird stärker infiltriert und geht in die typischen Knoten über. Bei genauer Palpation der Leprome fühlt man, daß die Knoten in der Haut oder Schleimhaut selbst liegen und deshalb über der Unterlage verschieblich sind. Besonders stark verdächtig ist die Anordnung der

Knoten und Flecken in Form von Schmetterlingsflügeln zu beiden Seiten der Nase. Häufig bestehen Veränderungen in der Nase, die sich als chronischer Stockschnupfen äußern. Die primäre Eingangspforte bei vielen Leprainfektionen scheint die Nasenschleimhaut zu sein, denn bei Benutzung des Nasenspiegels werden nicht nur bei vorgeschrittenen Fällen, sondern auch im Anfangsstadium, wie *Koch* und *Sticker* zeigten, an der Nasenscheidewand oder den Muscheln Geschwüre gefunden, in deren Grund zahlreiche Leprabazillen nachweisbar sind. Die gleichen Veränderungen in der Nase finden sich auch bei anästhetischen und gemischten Formen häufig sehr früh. Flecken, die anästhetisch sind und für die eine andere Ätiologie (Hautkrankheiten, Syphilis, Rotz usw.) nicht nachgewiesen werden kann, sind bei Patienten, bei denen eine Infektion mit Lepra möglich ist, stets auf Lepra verdächtig. Bei allen 3 Formen der Lepra kommt es nicht selten zu Exazerbationen. Unter plötzlich einsetzendem Fieber, das mit Schüttelfrösten einhergeht, treten an den verschiedensten Körperstellen neue Flecke, Infiltrationen oder gar Knötchen mit Bläschen auf der Haut auf. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich um eine Aussaat des Infektionsstoffes auf dem Blutwege handelt. In der Tat sind während der Fieberattacken Leprabazillen im Blute, freiliegend oder in Leukozyten aufgenommen, mikroskopisch nachzuweisen. Es wird berichtet, daß nach solchen akuten Eruptionen bei manchen Patienten eine Art Heilung der Krankheit als Folge einer Immunisierung eintritt. Die Knoten in der Haut kommen dann zur Erweichung und Resorption und es tritt ein gewisser Stillstand in dem Fortschreiten des Prozesses ein. Manche Autoren deuten die rein anästhetischen Formen überhaupt als geheilte Formen der Lepra und vertreten die Ansicht, daß jeder Fall von Lepra anaesthetica zuerst mit Entwicklung von Knoten, wenn auch nur in beschränktem Maße, begonnen habe. Daß Heilungen bei manchen Leprösen nach langem Bestehen der Lepra anaesthetica vorkommen, ist kaum zu bezweifeln. Es wird eine gewisse Immunität und ein Zugrundegehen fast sämtlicher Bazillen innerhalb der Gewebe erzielt. Die schweren anatomischen Veränderungen an den Nerven sind allerdings nicht rückgängig zu machen.

Fundorte der Erreger im kranken Menschen.

Die Leprabazillen kommen im kranken Menschen in allen leprösen Veränderungen vor. Sie finden sich namentlich in den Knoten der Haut und Schleimhaut, zerfallenen und nichtzerfallenen. Bei vorgeschrittener Lepra sind sie auch in Milz und Leber, in den Testikeln, überhaupt fast in allen inneren Organen zu finden. Bei der anästhetischen Lepra erfüllen sie die Zellen des Zentralnervensystems, des Rückenmarks und Gehirns und sind auch an den veränderten Stellen der peripheren Nerven häufig zu finden. In den Flecken der Haut, die frisch entstanden sind, vermißt man sie fast nie. Im Blut werden sie, wie bereits erwähnt, hauptsächlich während der akuten Eruptionen, vielfach den Endothelien angelagert oder in weiße Blutzellen eingeschlossen, gefunden. Fast konstant scheint das Vorkommen der Leprabazillen im Nasenschleim zu sein, sobald Geschwüre in der Nase vorhanden sind.

Schon *Pfefferkorn* hat vor fast 100 Jahren darauf hingewiesen, daß bei Leprösen häufig, bevor sich irgendwelche Veränderungen der äußeren Haut zeigen, Schleimhautaffektionen nachweisbar sind, und *Lori* beobachtete schon, daß Prodromalerscheinungen von seiten der Nase bei Aussatz bestehen können. Auch *Boeck* und *Danielsen*, die zuerst die



Lepra tuberosa.
(Aus *Jacobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

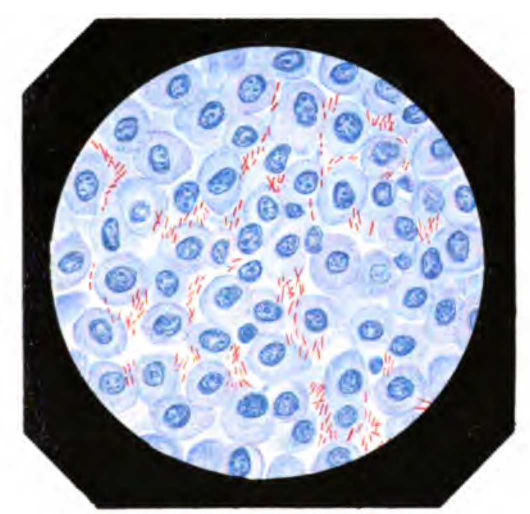
Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Lepra mutilans im vorgeschrittenen Stadium.
(Aus *Jacobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

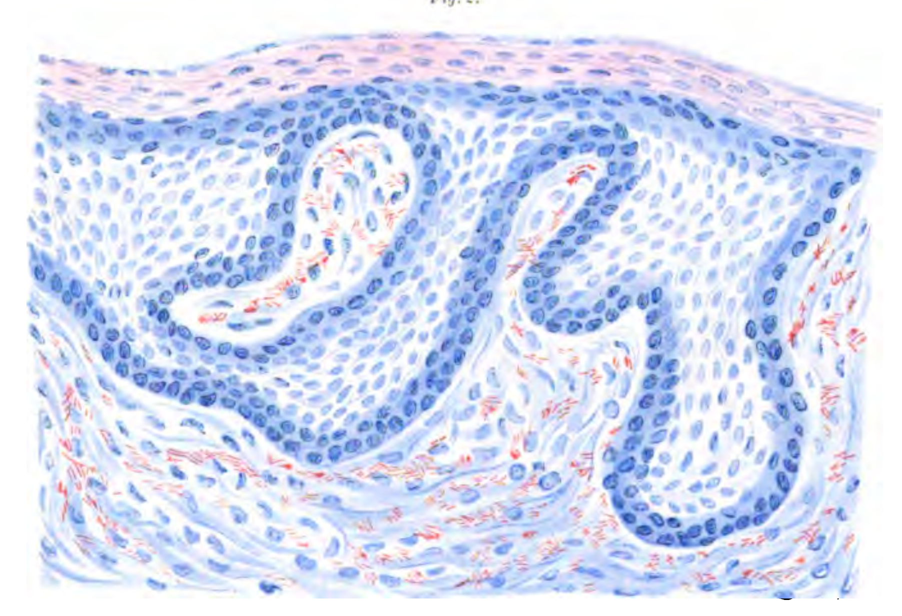
Verlag von Urban & Schw[illegible]berg, Berlin und Wien

Fig. 1.



Schnitt durch die Leber eines Leprösen.

Fig. 2.



Schnitt durch eine leprös veränderte Zunge.



pathologische Einheit der Nerven-, Knoten- und Eingeweidelepra, zwar ohne die Grundlagen der bakteriologischen Ära, aber doch überzeugend und auf annehmbare Beweise gestützt, erkannten, fanden bei beiden Hauptformen der Lepra, dem Nerven- wie Knotenaussatz, häufig Geschwüre in der Nase.

Diese letzteren kommen in der Tat bei so vielen Fällen vor, daß *Jeanselme* und *Laurens* sowie *Sticker* zu der Annahme gelangt sind, die Lepra setze ihren Primäraffekt stets in der Nase. Von dort aus sollen die Leprabazillen in das Lymphgefäßsystem eindringen. Die eigenartige Ausbreitung der ersten Veränderungen im Gesicht bei manchen Leprösen und auch der Umstand, daß in weitaus der Mehrzahl aller Fälle von Lepra sich die alleinigen Veränderungen an der Haut des Gesichts und an den Schleimhäuten der Mund- und Nasenhöhle finden, sprechen in der Tat sehr für diese Annahme. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß nicht auch an anderen Körperstellen, z. B. im Digestionstraktus, die erste Ansiedlung des Bacillus leprae vor sich gehen kann.

Die Leprabazillen werden, wie schon erwähnt, in den pathologisch veränderten Geweben meistens in großen Mengen angetroffen (s. Taf. **43**, *Fig. 1 u. 2*); doch ist das keineswegs immer der Fall. In den Knoten peripherer Nerven bei Lepra anaesthetica, in den veränderten inneren Organen und in den leprösen Verdickungen der Haut bei Lepra tuberosa werden nicht selten nur sehr spärliche Bazillen gefunden. Diese bazillenarmen Formen, die viel seltener sind als die bazillenreichen, werden auch als tuberkuloide bezeichnet und haben, worauf *Jadassohn* besonders hingewiesen hat, Analoga in manchen tuberkulösen Krankheitsprodukten (Lupus) und in manchen Erscheinungen der sekundären und tertiären Syphilis. Was die Ursache für das Zustandekommen der bazillenreichen und bazillenarmen Formen der Lepra ist, darüber lassen sich bisher nur Vermutungen aufstellen. Sicher ist aber, daß fast alle bazillenarmen Krankheitsprodukte der späteren Krankheitsperioden beim Entstehen bazillenreich waren. Die Bazillen schwinden erst mit dem Beginn der Heilung, wenn es zu ausgedehntem Gewebszerfall und nachfolgender Narbenbildung kommt. Bei der bazillenreichen tuberösen Form treten aber sowohl in der Haut, als in den Schleimhäuten und Nerven die Gewebsreaktionen trotz der Anwesenheit zahlreicher Bazillen völlig zurück. Auf diesen Mangel an Gewebsreaktion, die ein Ausdruck des Fehlens einer Allgemeinreaktion des Körpers überhaupt ist, führt *Jadassohn* die langsame Entwicklung der Tubera zurück. Durch weitere Forschungen werden die Ursachen für das so verschiedene Verhalten der einzelnen Menschen gegenüber der Leprainfektion zu ergründen sein. Die Wege, die sich bei den neueren Syphilisforschungen als gangbar erwiesen haben, namentlich bezüglich der Anaphylaxie, werden vielleicht mit Erfolg auch bei der Lepra zur Klärung strittiger Fragen beschritten werden können. Bemerkenswert ist es, daß das Serum von Leprakranken mit syphilitischem Antigen in nicht seltenen Fällen Komplementablenkung hervorruft. Wir werden später bei der Besprechung der *Wassermann*schen Reaktion darauf zurückkommen.

Ausscheidung der Erreger.

Für die Epidemiologie und Prophylaxe ist die Frage von Wichtigkeit, wie die Leprabazillen aus dem Körper des Kranken in die Außenwelt gelangen. Eine Ausstreuung des Infektionsstoffes kann erst dann eintreten, wenn die leprösen Neubildungen zerfallen und die Lepra-

bazillen aus den Geschwüren, Hautknoten und Wucherungen der Schleimhäute auf die Körperoberfläche gelangen. Im Urin und in den Faezes sind nur sehr selten Leprabazillen nachweisbar, ebenso im Lungensputum. Dagegen pflegt der Nasenrachenschleim, sobald lepröse Veränderungen in der Nase (Geschwüre) vorhanden sind, große Mengen von Infektionsstoff zu enthalten, der nun in der mannigfachsten Weise beim Sprechen, Husten, Niesen usw. verbreitet wird.

Obduktionsbefund.

Es ist notwendig, kurz auf einige pathologisch-anatomische Gesichtspunkte hinzuweisen, die namentlich für differentialdiagnostische Untersuchungen in Betracht kommen. In den für Lepra so charakteristischen Gebilden, den Lepromen der Haut, finden sich ebensowenig wie in den inneren Organen oder den Nerven, wenn diese ergriffen sind, Riesenzellen oder Nekrose. Wo derartiges bei Leprösen vorkommt, dürfte Mischinfektion mit Tuberkelbazillen vorliegen. Die Lepraknoten sind reich an Blutgefäßen. Es kommt infolge der Invasion der Leprabazillen zu einer Vergrößerung der bereits vorhandenen Gewebszellen. Der Lepraknoten entsteht jedoch nicht nur durch die Vergrößerung der präformierten Zellen, sondern durch eine Wucherung von Zellen unter dem Einflusse der Bakterien. Sobald Lepra längere Zeit besteht, findet sich regelmäßig eine starke Vergrößerung der Leber und Milz. Auf dem Durchschnitt sieht man in diesen Organen weißliche Knötchen, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als Nester von Leprazellen erweisen. In den Nieren fehlen stärkere Veränderungen fast nie, in vielen Fällen kommt es zu Schrumpfungen, die direkt den Tod herbeiführen können. An den Nerven entstehen da, wo die Leprabazillen sich ansiedeln, starke Verdickungen, es kommt zu einer Vermehrung der Bindegewebszellen und zur Bildung von Knoten, die bei der sehr häufigen Schrumpfung die Nervenfasern zur Atrophie bringen. Die Veränderung an den Rückenmarkshinterhörnern wird sekundär auf diese Atrophie der Nervenfasern bezogen. Wie reichlich bei Aussätzigen nach mehrjähriger Dauer der Krankheit die Wucherung der Leprabazillen in den Nervenzellen des Gehirns und Rückenmarks sein kann, zeigt *Fig. 2* der Taf. **44**. Schnitte, die aus fast allen Teilen des Zentralorgans des Nervensystems der an schwerer Lepra tuberosa verstorbenen Menschen hergestellt werden, ergeben gleiche oder ähnliche Bilder. Die Leprabazillen, das geht aus solchen Befunden hervor, können nicht oder doch nur sehr wenig toxisch sein, denn die Störungen des Allgemeinbefindens sind selbst in den Endstadien der Lepraerkrankungen, bei der größten Verbreitung der Bazillen im ganzen Körper, meist nur gering.

Diagnose.

In ausgesprochenen Fällen des Aussatzes ist die Diagnose, mag es sich nun um die knotige, die gemischte oder die Nervenform der Lepra handeln, allein schon auf Grund der klinischen Erscheinungen leicht zu stellen. In allen zweifelhaften Fällen aber und bei beginnender Erkrankung wird die bakteriologische Untersuchung Auskunft zu geben haben. Die Leprabazillen pflegen, wie bereits mitgeteilt, bei der Mehrzahl der Leprafälle in allen durch sie pathologisch veränderten Geweben sehr reichlich vorhanden zu sein. Nur bei anästhetischen Formen und den tuberkuloiden tuberösen Formen sind sie, wie oben erwähnt, spärlich, namentlich wenn Tendenz zur Heilung besteht. Durch mikroskopische Ausstrichpräparate lassen sie sich im Gewebssaft der Knoten oder Flecken (Maculae) und ferner im Sekret aus den Geschwüren des

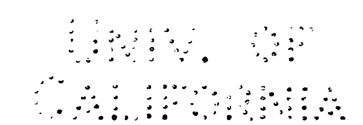
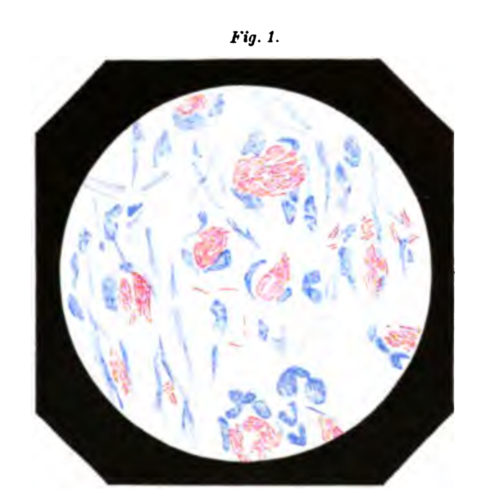
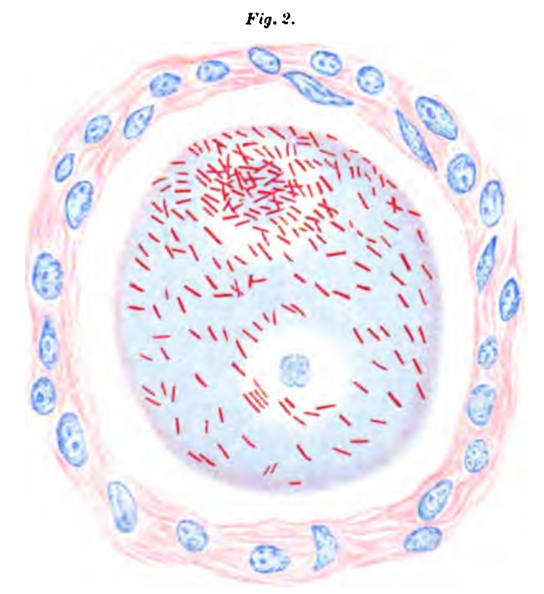


Fig. 1.



Leprabazillen im Nasensekret.

Fig. 2.



Spinalganglienzelle mit Leprabazillen.

Nasenseptums, sowie im Nasenschleim (Taf. **44**, *Fig. 1*) und Sputum, meist in charakteristischer Anordnung in Haufen zusammenliegend, nachweisen. Es ist auch empfohlen worden, kleine Knoten aus der Haut herauszuschneiden und in Mikrotomschnitten auf Leprabazillen zu untersuchen. Namentlich die Exzision kleiner Stücke aus verdickten Nerven kann in Fällen, in denen die Differentialdiagnose zwischen Syringomyelie und mutilierender Lepra zu stellen ist, bei positivem Befunde schnell zum Ziele führen. Wie *Uhlenhuth* und *Steffenhagen* zeigten, ist für den Nachweis spärlicher Leprabazillen im Nasensekret und im Sputum, ebenso aber auch in Organen, Drüsen und Hautstücken das Antiforminverfahren (s. Kap. Tuberkulose) sehr empfehlenswert. Man verwendet hier 7·5—10proz. Lösungen und erzielt durch die Anreicherung noch positive Resultate, wo die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden versagen. Bei Lepraverdacht sollte man niemals, wenn Ausfallen der Augenbrauen, schmetterlingsflügelartige Exantheme in der Nasengegend oder kleine anästhetische Hautstellen beobachtet werden, die Untersuchung der Nase mittelst des Spiegels unterlassen *(Köbner)*. Das Auffinden von Geschwüren und die Entnahme von Sekret aus dem Grunde der Ulzerationen für die bakteriologische Untersuchung wird in diesen Fällen häufig eine einwandfreie Diagnose, die kaum auf anderem Wege zu erbringen ist, ermöglichen.

Epidemiologie.

Wenn wir das epidemiologische Vorkommen der Lepra überblicken, so zeigt sich, daß diese Krankheit unter den heutigen hygienischen Verhältnissen nicht sehr ansteckend ist. Von Leprösen werden mit dem Gewebssaft zerfallender Geschwüre durch den Nasenschleim usw. vielfach enorme Mengen von Leprabazillen in die Außenwelt ausgestreut. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache muß man annehmen, daß die Lepra nur unter besonderen Bedingungen übertragen wird. Vor allem scheint ein enges Zusammenleben mit Kranken notwendig zu sein. Wenn auch durch die Tröpfcheninfektion, wie *Flügge* nachgewiesen hat, beim Husten, Niesen usw. eine Verstreuung der Krankheitskeime stattfinden kann, so reicht diese allein zur Infektion offenbar nicht aus. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß die Leprabazillen pathogene Wirkungen nur dann entfalten, wenn sie in die Schleimhaut eingerieben werden. Darauf ist es wohl auch zurückzuführen, daß Ärzte, Krankenwärter und Pflegerinnen so außerordentlich selten erkranken. Auch die geringe Verbreitungsfähigkeit des Aussatzes in allen Ländern, in denen die modernen hygienischen Einrichtungen mehr und mehr zum Gemeingut der Massen werden, wo Reinlichkeit und gute Wohnungsverhältnisse herrschen, ist auf diese Weise zu erklären. Faezes und Urin können zwar unter Umständen auch Leprabazillen enthalten, spielen aber für die Verbreitung der Krankheit offenbar keine große Rolle.

Wenngleich die Tatsache nicht von der Hand zu weisen ist, daß in einigen Fällen von leprösen Eltern erzeugte Kinder bereits mit Lepra behaftet auf die Welt gekommen sind, so dürfte doch die hereditäre Lepra zu den größten Seltenheiten gehören. Die Kinder von leprösen Eltern sind im Momente der Geburt im Gegenteil fast immer frei von Lepra, sie werden erst im extrauterinen Leben infiziert. Das wird bewiesen durch zahlreiche Fälle, in denen Kinder von schwerkranken leprösen Eltern von Lepra verschont blieben, wenn sie kurz nach der Geburt von ihnen getrennt wurden. Die Vererbungstheorie, die früher

bei der Tuberkulose und Lepra in so ausgedehntem Maße zur Erklärung der Tatsache herangezogen wurde, daß beide Krankheiten häufig in bestimmten Familien bei verschiedenen Generationen beobachtet werden, hat in neuerer Zeit fast alle Anhänger verloren. Nicht zum wenigsten haben die mit der Lepraprophylaxe erzielten Erfolge für die Anschauung, daß die Lepra im postuterinen Leben durch Ansteckung erworben wird, Beweise geliefert. Diese fußt aber auf den Beobachtungen, daß die Krankheit von dem Kranken auf den Gesunden durch Kontakt übertragen wird. Einwandfreie Beweise für die Ansteckungsfähigkeit des Aussatzes, die von den Vertretern der Vererbungstheorie ganz geleugnet wird, liefern die Erkrankungen bei Missionaren, Ansiedlern, Forschern und Reisenden, die in leprafreien Ländern von gesunden Eltern geboren waren und vom Aussatz befallen wurden, als sie einige Zeit unter Leprösen gelebt hatten.

Bekämpfung. Die Bekämpfung der Krankheit hat ihren Schwerpunkt in der Absonderung der Leprösen. Als Grundlage des prophylaktischen Systems gilt der Satz: „Die Krankheit wird nur durch den infizierten Menschen, und zwar meist direkt vom Aussätzigen auf den Gesunden übertragen.“ Die Lepra ist keine Tierkrankheit und es gibt bis jetzt auch keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß sich die Leprabazillen außerhalb des menschlichen Körpers saprophytisch vermehren. Es ist ja allerdings denkbar, daß auch der Leprabazillus sich an infizierten Gegenständen ebenso lange hält wie der Tuberkelbazillus, aber die epidemiologischen Erfahrungen zeigen, daß die Ansteckungsfähigkeit der Lepra, wenn nur den gewöhnlichsten Regeln der Reinlichkeit und Sauberkeit Rechnung getragen wird, viel geringer ist, als diejenige der Tuberkulose. Alles spricht dafür, daß ein inniger Kontakt die wesentlichste Bedingung für die Verbreitung der Lepra ist, und daß die bei Tuberkulose so gefürchtete Tröpfcheninfektion durch versprühtes Sputum, Nasensekret usw. beim Aussatz weniger gefährlich ist. Für die Prophylaxe spielt die Frage nach der Eintrittspforte des Infektionsstoffes nur eine untergeordnete Rolle. Daß Insekten, z. B. Flöhe, Wanzen, Krätzmilben, die Krankheit übertragen können, ist theoretisch wohl denkbar, bisher aber noch nicht bewiesen.

Wie die Erfahrungen in Norwegen gezeigt haben, ist es keineswegs notwendig, daß alle Leprösen in Aussatzhäusern untergebracht werden. Wenn nur gewisse Bedingungen, die durch die Aufsichtsbehörden von Zeit zu Zeit geprüft werden müssen, erfüllt sind, kann man die Leprösen in ihrer Familie lassen, ohne eine Infektion der letzteren befürchten zu müssen. In Norwegen werden die Aussätzigen, wenn sie es wünschen, nicht in Leprosorien gebracht, sobald sie den Nachweis erbringen können, daß sie in einem besonderen Zimmer wohnen und schlafen, daß ferner die von ihnen benutzten Eß- und Trinkgeschirre getrennt von dem übrigen Geschirr des Haushaltes gereinigt werden und daß endlich ihre Wäsche für sich gewaschen und desinfiziert, alle Verbandstoffe aber verbrannt werden. Bei allen vorgeschrittenen Fällen wird im Interesse der Kranken die Überführung in ein Leprosorium notwendig sein. Welche Erfolge mit der eben geschilderten, seit Mitte des vorigen Jahrhunderts durchgeführten Prophylaxe in Norwegen erzielt sind, das zeigt sehr beweisend die auf S. 475 wiedergegebene Tabelle.

In Deutschland fällt der Aussatz unter die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes. Es ist die Meldepflicht für ihn eingeführt und es sind gesetzliche Handhaben gegeben, die Aussätzigen zu isolieren.

Jahr	Zahl der Leprösen		Gesamtzahl	Neue Fälle
	in Anstalten	außerhalb der Anstalten		
1856	235	2598	2833	238
1860	539	2218	2757	219
1865	772	1910	2682	201
1870	764	1762	2526	187
1875	623	1499	2122	134
1880	617	1178	1795	72
1885	522	855	1377	71
1886	522	748	1270	48
1887	514	704	1218	47
1888	524	631	1156	27
1889	530	551	1081	27
1890	507	447	954	10

Sie müssen (nach *Kirchner*) ein besonderes Schlafzimmer und ein besonderes Bett zur Verfügung haben und auch in Räumen wohnen, die nicht von anderen, als den zum Umgange mit ihnen zugelassenen Personen (Angehörigen, Pflegern) benutzt werden. Die ihnen zur Verfügung stehenden Gebrauchsgegenstände dürfen nur von ihnen benutzt werden und müssen kenntlich gemacht sein. Der Besuch von öffentlichen Badeanstalten, Barbier- und Friseurgeschäften, Schulen und dgl. ist Aussätzigen und Krankheitsverdächtigen untersagt. Leprösen, die deutliche Zeichen des Leidens aufweisen oder in ihren Absonderungen Leprabazillen ausscheiden, ist der Besuch von Theatern, Wirtschaften und dgl. sowie die Benutzung der dem öffentlichen Verkehr dienenden Fuhrwerke untersagt. Für ihre Beförderung auf der Eisenbahn gelten besondere einschränkende Bestimmungen. Aussätzige, die bei der Art ihrer Krankheitserscheinungen nach dem Gutachten des beamteten Arztes besonders gefährlich hinsichtlich der Weiterverbreitung der Krankheitserreger sind, ist jeder Verkehr an öffentlichen Orten (Straßen usw.) zu untersagen. Lepröse dürfen keine Beschäftigung ausüben, bei der sie mit nicht aussätzigen Personen in unmittelbare Berührung kommen, z. B. Wartung von Kindern, Bedienung anderer Personen usw.

Kranke oder krankheitsverdächtige Personen, die in ihrer Behausung abgesondert sind, werden allmonatlich einmal unangemeldet vom beamteten Arzt besucht. Erweist sich ihre Absonderung als nicht ausreichend, so werden sie in ein Lepraheim überführt. Kinder können leprösen Eltern genommen und anderweitig untergebracht werden, wenn sich dies als notwendig erweist.

Personen, die mit Leprösen in Wohnungsgemeinschaft leben oder gelebt haben (Ansteckungsverdächtige), sind 5 Jahre lang, gerechnet vom Tage der letzten Ansteckungsgelegenheit, einer Beobachtung zu unterwerfen. In Preußen werden sie halbjährlich mindestens einmal genau untersucht, damit sie beim Auftreten lepröser Krankheitserscheinungen sofort isoliert werden können. Die Pfleger der Leprakranken sind zur Befolgung der Desinfektionsvorschriften anzuhalten. Jugendliche Personen aus einem Haushalt, in dem sich ein Aussätziger befindet, werden vom Schulbesuch ferngehalten, aber anderweitig unterrichtet. Die Bett- und Leibwäsche, Badewanne, Eß- und Trinkgeschirre und sonstige Gebrauchsgegenstände von Kranken und Krankheitsverdächtigen werden regelmäßig desinfiziert, ebenso erforderlichenfalls die ganze Wohnung. Anscheinend geheilte Lepröse werden noch dauernd als krankheitsverdächtig angesehen und überwacht.

Spezifische Therapie.

Ein Mittel, den Aussatz zu heilen, besitzen wir noch nicht. Auf dem Wege der Serumtherapie hier Erfolge zu erzielen, dürfte ebenso schwierig sein wie der Versuch der Behandlung mit Präparaten, die dem Tuberkulin nachgebildet sind; denn wir können die Leprabazillen nicht außerhalb des Tierkörpers züchten und sie deshalb nicht in solchen Mengen rein gewinnen, wie sie für Immunisierungsversuche notwendig wären. Das Tuberkulin ruft bei subkutaner Injektion in etwas größeren Dosen als solchen, in denen es auf Tuberkulose wirkt, auch bei Leprösen lokale und allgemeine Reaktionserscheinungen hervor. Die therapeutische Wirkung langdauernder Tuberkulinkuren ist aber trotz vieler Reaktionen und lokaler Besserung oder Erweichung der Knoten nur gering.

Ein Mittel, das bei vielen Leprakranken eine erhebliche Besserung der Erscheinungen herbeiführt, besitzen wir im Jodkali. *Unna* empfiehlt die Entfernung aller Knoten durch Ätzung mit Karbolsäure, Pasta caustica oder Pyrogallol. An der Südsee, in Japan und China wird zur Erweichung der Lepraknoten ein Öl benutzt, das Chaulmoograöl. Oleum Gynocardii wird innerlich gegeben. Auch Injektionen von Nastin, dem kristallisierbaren Fettkörper der Streptothrix leproides, haben oft deutliche therapeutische Erfolge. Das letztgenannte Mittel bringt, wenn es in die Knoten injiziert wird, in vielen Fällen ausgesprochene Reaktionen im leprösen Gewebe hervor, führt aber keineswegs eine Heilung des Leidens herbei. Ein spezifisches Heilmittel für Lepra ist das Nastin ebensowenig wie das Chaulmoograöl oder das Jodkalium.

Literatur.

Münch, Der Aussatz in Ägypten. Dermatolog. Zeitschr., Bd. 1 (1893).
Münch, Zaraath der hebräischen Bibel. Hamburg und Leipzig 1893.
Hansen, Virchows Archiv, Bd. 71 (1880).
Boeck u. *Danielsen,* Traité de Spédalskhedea. Paris, Baillière, 1848.
A. Neisser, Breslauer ärztl. Zeitschr., 1879; Verhandlungen der Berliner Intern. Leprakonferenz 1897, Bd. 1; *Virchows* Archiv, Bd. 103.
Unna, Monatshefte f. Dermatol., 1885.
Baumgarten, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 1.
Damsch, Virchows Archiv, 1892.
Hansen, Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. 2 (1903).
Babes, Lepra. Ebenda. Nachtragsband 1 (1907).
R. Koch, Bericht über Lepra in Ostpreußen. Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1898.
Sticker u. *Dieudonné,* Verhandl. der Internat. Leprakonferenz, 1897.
Kolle, Untersuchungen über Lepra in Südafrika. Deutsche med. Wochenschr., 1899.
Köbner, Verhandl. des II. Internat. Dermatologenkongresses 1892.
Sticker, Münchener med. Wochenschr., 1897, Nr. 39 und 40.
Musehold, Lepra in Leber und Milz. Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 14, 1898.
„Lepra, Bibliotheca internationalis", enthält die umfassendsten Literaturverzeichnisse neuerer Autoren.
Hutchinson, Verhandl. des Internat. med. Kongr. Berlin 1890.
Uhlenhuth u. *Westphal,* Histologische und bakteriologische Untersuchungen über einen Fall von Lepra tuberoso-anaesthetica mit besonderer Berücksichtigung des Nervensystems. Klin. Jahrbuch, Bd. 8, 1901.
Kirchner u. *Kübler,* Die Lepra in Rußland. Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1898.
Carasquilla, Verhandl. der Internat. Leprakonferenz Berlin 1897.
van Dorssen, Die Lepra in Ostindien während des 17. und 18. Jahrhunderts. Ins Deutsche übersetzt. Berlin 1901.
Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche. Jena, G. Fischer, 1907.
Jeanselme u. *Laurens,* Semaine médicale, 1897.
Bergengrün, Lepra tuberosa der oberen Luftwege. Klin. Jahrbuch, Bd. 19 (1908).
Kirchner, Die in Deutschland und den deutschen Schutzgebieten seit 1897 ergriffenen Schutzmaßregeln gegen die Lepra. Klin. Jahrbuch, Bd. 22 (1909).
Unna, Medizinische Klinik, 1909 und 1911.

32. VORLESUNG.

Aktinomykose und Streptotricheen-Erkrankungen.

Der Aktinomycespilz und die Streptotricheen gehören zu einer Gruppe von Mikroorganismen, die in der Mitte zwischen den Schimmelpilzen und den Spaltpilzen stehen. Am leichtesten kann man sich über ihre Stellung im System nach dem folgenden, von *Petruschky* vorgeschlagenen Schema orientieren:

Einleitung.

A. Hyphomyceten — B. Schizomyceten

1. Höhere Schimmelpilze 2. Trichomyceten

Aktinomyces Streptothrix Cladothrix Leptothrix

Die höheren Schimmelpilze zeichnen sich durch ein Myzel, durch Sporenbildung, die häufig in besonderen Organen (Fruktifikationsorganen) erfolgt, und durch echte Verzweigungen aus. Bei den Trichomyceten fehlen die ausgebildeten Fruchtträger und vielfach die Verzweigungen der Fäden. Der Aktinomycespilz bildet gleichfalls Verzweigungen und ein Myzel mit Sporenkörnchen, unterscheidet sich aber von den Streptothrixarten, die gleichfalls Verzweigungen, Myzel- und Sporenbildung haben, durch die Bildung von keulenförmigen Gebilden und seine spezifische Pathogenität. In Rücksicht auf die Verzweigungen stehen die genannten Arten der Trichomyceten den Rotz-, Diphtherie- und Tuberkelbazillen nahe, bei denen bekanntlich in Kulturen gleichfalls Verästelungen vorkommen. Cladothrix, die Keulenbildung zeigt (Fig. 65), und die keine Keulenformen oder Involutionsgebilde aufweisende Leptothrix (Fig. 66) bilden zwar ein Geflecht langer Fäden, wie die Aktinomyceten oder Streptotricheen, aber sie zeigen weder Verzweigungen, noch lassen sich Teilungslinien in den einzelnen Fäden erkennen; sie stehen also den Schizomyceten näher.

Aktinomykose.

Geschichtliches.

Die für Aktinomykose charakteristischen Körnchen wurden zuerst 1845 von *v. Langenbeck* gesehen und von ihm schon als wahrscheinlich pflanzlicher Natur bezeichnet. Erst durch die Studien von *James Israel*, der den exakten Nachweis erbrachte, daß jene Gebilde echte Pilzelemente sind, wurde die *Langenbeck*sche Beobachtung in weiteren

Kreisen bekannt. Namentlich *Bostroem* und *Bollinger* fanden den Aktinomycespilz dann bei der Aktinomykose des Rindes und *Ponfick* wies die Identität der menschlichen und tierischen Aktinomykose pathologisch-anatomisch nach. *Israel* und *Wolff* haben dann das morphologische Verhalten des Aktinomycespilzes näher studiert und neuerdings hat *Silberschmidt* versucht, in die Ätiologie der Aktinomykose durch das Studium der kulturellen Eigentümlichkeiten der Aktinomycespilze Licht zu werfen.

Gewebsveränderungen bei Aktinomykose.

Das Charakteristische bei der Aktinomykose-Erkrankung ist das Vorkommen von eigenartigen Knötchen, die sich in den pathologisch veränderten Geweben finden und in ihrem Innern weißliche Körnchen enthalten. Diese Körnchen werden durch den Aktinomycespilz direkt hervorgerufen, bestehen fast nur aus Pilzelementen und liegen in einer Zone wesentlich reaktiv durch kleinzellige Infiltration veränderten Gewebes. Aber die Infiltration ist nicht die einzige Veränderung des Gewebes in der Umgebung der Aktinomycesknötchen, die vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus der Hauptsache nach als chronische Granulationsknoten aufzufassen sind. Außerhalb der kleinen, runden Zellen liegt eine Schicht größerer polygonaler Zellen, die von noch größeren, den Riesenzellen ähnlichen durchsetzt sein kann. Nach längerem Bestehen des Prozesses zerfällt das Gewebe infolge eingetretener Nekrobiose und erfährt eine schleimige Metamorphose. So kommt es zur Bildung kleiner Hohlräume innerhalb des Gewebes, die konfluieren können. Innerhalb des Zelldetritus, dem Pigment beigemischt ist, erhalten sich aber die Aktinomyceskörnchen als ziemlich harte, weiße Klümpchen. Je mehr einzelne Zerfallsherde zu einer größeren Höhle zusammenfließen, desto mehr nimmt die Bildung von Granulationsgewebe an der Demarkationslinie gegen das gesunde Gewebe zu. Auch das Bindegewebe erfährt in der Nähe der Aktinomycesherde eine Vermehrung unter dem Reiz der pathologischen Prozesse. Es kommt so zur Abschnürung und Abkapselung von erkrankten Distrikten, wodurch direkt Spontanheilungen eingeleitet werden können. Solche alten ausgeheilten Herde sind meist verkalkt.

Fig. 65.

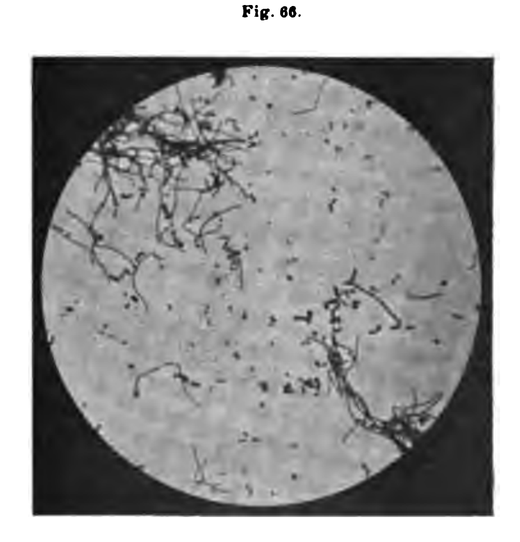


Cladothrix dichotoma (Involutionsformen).

Bau der Aktinomycesdrusen.

Was den feineren Bau der eigentlichen Aktinomyceskörnchen oder Aktinomycesdrusen betrifft, so bestehen diese aus einem Fadengeflecht, das in der Mitte ein Netzwerk bildet. Außerhalb dieses Netzwerkes ist das Fadengeflecht noch dichter verfilzt, geht aber am äußeren Rand in die Schicht der Aktinomyceskolben über (Taf. 45, *Fig. 1 u. 2*). Diese eigenartigen Gebilde sind keine Fruktifikationsorgane, sondern Degenerationsformen der Pilze, die wahrscheinlich infolge von Wachstumsbeschränkung durch das umgebende Gewebe zustande kommen. Die Kolben weisen vielfach Verzweigungen auf und lassen auch mitunter eine Querteilung erkennen. Innerhalb des Fadengeflechtes finden sich runde Körnchen von der Größe der Staphylokokken. Es sind das die Sporen der Aktinomycespilze. Sie färben sich ebenso wie das Fadengeflecht leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und unterscheiden sich dadurch von den Sporen der Bakterien, die der Färbung und Entfärbung schwerer zugänglich sind. Die Färbung der Aktinomycesdrusen gelingt auch nach der *Gram*schen oder *Kühne-Weigert*schen Methode sowie mittelst der Tuberkelbazillen-Färbemethode. Unterschiede in dem feineren Bau der Drusen sind vielleicht auf biologische Differenzen der Aktinomycespilze zurückzuführen.

Fig. 66.



Leptothrix in Kultur.

Fig. 67.



Aktinomyceskolonien auf Agar.

Züchtung des Aktinomycespilzes.

Die kulturellen Untersuchungen ergeben, daß mindestens zwei Arten der Aktinomycespilze unterschieden werden müssen. Die erste ist eine aërob wachsende, während die zweite Varietät nur unter anaëroben Verhältnissen gezüchtet werden kann. Die aërobe Varietät des Aktinomyces ist recht schwer aus den natürlichen Fundorten, den menschlichen oder tierischen Aktinomycesherden, auf Nährböden zur Entwicklung zu bringen, während die anaërobe leichter züchtbar ist.

Da man von vornherein bei Verarbeitung aktinomykoseverdächtigen Materials nicht wissen kann, ob es sich um aërobe oder anaërobe Varietät des Pilzes handelt, so muß man eine große Zahl Agar-, Kartoffel-, Aszites-Agar-, Blutserum- und Bouillonröhrchen mit reichlichem Material beschicken und unter aëroben und anaëroben Verhältnissen zum Wachstum ansetzen. Auf diese Weise wird es gelingen, Kulturen der Pilze zu erhalten. Das Wachstum der aëroben Art ist demjenigen der Tuberkelbazillen außerordentlich ähnlich. Mit einer eigenartig gerunzelten Haut überziehen die Aktinomycespilze langsam die Oberfläche des Nährbodens (Fig. 67); mit zunehmendem Alter der Kultur stellt sich eine gelbliche Pigmentation ein (Taf. **46**, *Fig. 1*). Der Pilzrasen ist von dem Nährboden, mit dem er innig verwachsen ist, nur schwer abzuheben. Es wird, wie das mikroskopische Präparat zeigt, ein dichtes Netzwerk von Fäden gebildet, innerhalb deren die Sporen liegen. Das Wachstum auf Gelatine ist außerordentlich schwach und langsam und führt zur Verflüssigung des Nährbodens. In Milch tritt Peptonisierung ein. Die anaëroben Aktinomycespilze bilden kleine Kolonien mit strahlenförmig angeordneten Stäbchen. Diese Varietät wächst nicht bei Zimmertemperatur und nicht auf Gelatine. Es werden keine myzelartigen Ausläufer in das Substrat ausgesandt.

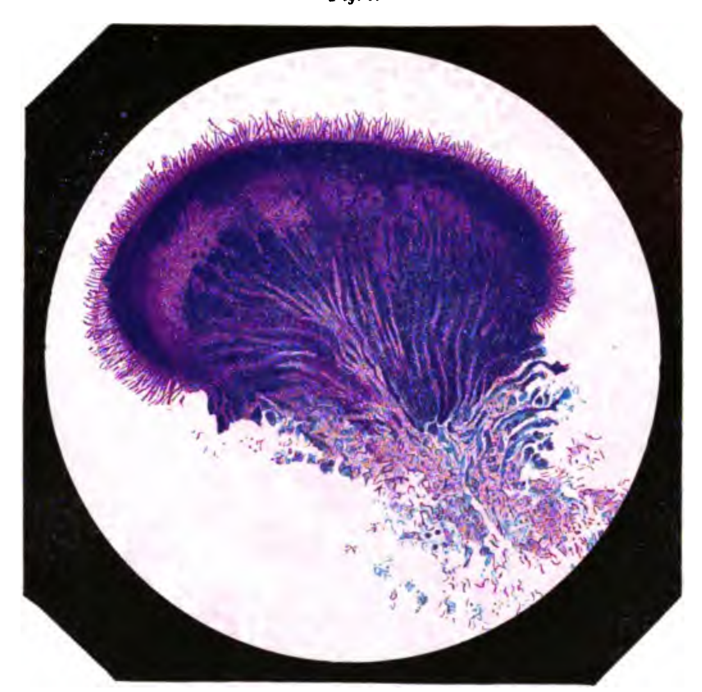
Silberschmidt ist auf Grund seiner an zahlreichen Fällen von Aktinomykose angestellten Untersuchungen gleichfalls zu dem Schlusse gekommen, daß es mehrere Arten bzw. Varietäten der Pilze gibt, die Aktinomykose hervorrufen können. Er stellt 3 Unterabteilungen der Aktinomyceten auf:

1. eine aërob auf verschiedenen Nährböden auch bei Zimmertemperatur wachsende, die Gelatine verflüssigende Varietät, die lange verfilzte Fäden bildet. Die Kolonien haben myzelartige Ausläufer; Actinomyces hominis und bovis;
2. eine die Gelatine nicht verflüssigende, bei Zimmertemperatur wachsende aërobe Art, die kürzere und nicht verfilzte Fäden, daneben aber viele kurze, den Diphtheriebakterien sehr ähnliche Formen bildet. Die Kolonien zeigen myzelartige Ausläufer: Actinomyces farcinicus, caprae und asteroides *(Eppinger)*;
3. eine anaërobe Varietät, die bei Zimmertemperatur nicht wächst. Die Kolonien sind scharf umgrenzt und zeigen keine myzelartigen Ausläufer.

Silberschmidt hebt mit Recht hervor, daß diese Einteilung nicht streng durchführbar ist. In der Tat finden sich Übergänge. Die anaërob wachsenden Kulturen gewöhnen sich an den Sauerstoff bei längerer Züchtung auf künstlichen Nährböden, die vorwiegend aus kurzen Stäbchen bestehenden Varietäten bilden häufig in flüssigen Nährböden nach längerer Züchtung ein Fädenmyzel usw. Auch eine Anpassung an verschiedene Wachstumstemperaturen kommt vor.

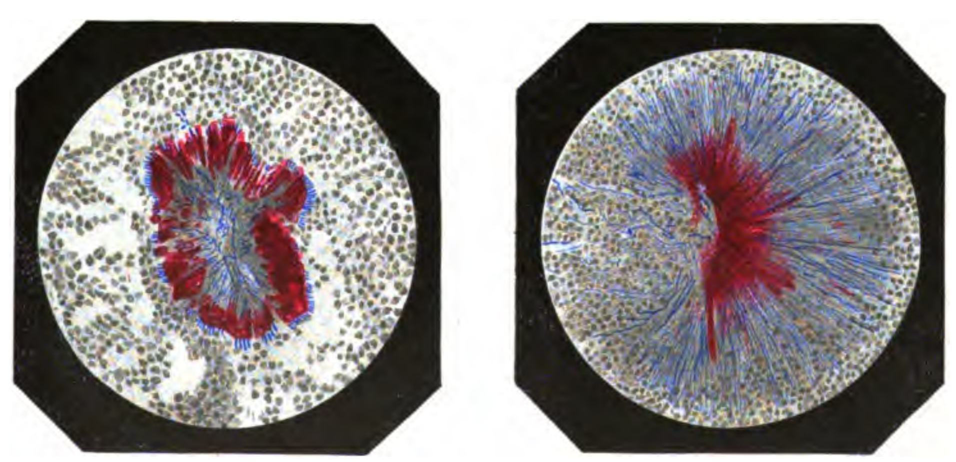
Tierpathogenität. Die Versuche, künstlich bei Tieren durch Übertragung von Reinkulturen oder Aktinomycesdrusen Aktinomykose zu erzielen, schlagen in den meisten Fällen fehl. Es ist nur einigen Autoren gelungen, nach Einverleibung größerer Mengen von Reinkulturen der anaëroben Varietät bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Vermehrung der Pilze mit Bildung von aktinomykotischen Gewebsveränderungen in Form kleiner Tumoren zu beobachten. In keinem der mitgeteilten positiven

Fig. 1.



Schnitt durch Aktinomycesdruse der Lunge eines Rindes.

Fig. 2.



Aktinomycesdrusen der Lunge
mit vorwiegender Keulenbildung **mit vorwiegender Myzelentwicklung.**
Nach *Loele.*



Fig. 1.



Aktinomyceskultur auf Serum.

Fig. 2.



Aktinomycesdruse aus Sputum in ungefärbtem Zustande bei starker Vergrößerung.

Impfresultate von *Israel*, *Wolff*, *Mertens* u. a. mit Reinkulturen der anaëroben Varietät hat sich aber eine progrediente Aktinomykose entwickelt. Nach *Bostroem* hatten die so erzeugten Impfaktinomykome mehr den Charakter der entzündlichen Granulome und waren durch den Reiz des als Fremdkörper wirkenden Aktinomycespilzes entstanden, ohne daß es zu einer Vermehrung der Pilze kam. Die Versuche an größeren Tieren sind fast ausnahmslos mißlungen. Es liegt das höchstwahrscheinlich daran, daß eine Infektion nur dann statthat, wenn zu gleicher Zeit mit dem Pilze ein geeigneter Fremdkörper eingeführt wird. Vielleicht ist auch die Virulenz dieser im Tierkörper oder in künstlichen Kulturen enthaltenen Pilze viel geringer, als sie die bei der natürlichen Infektion eindringenden Keime besitzen. Man muß also zugestehen, daß hier noch eine Lücke in der Forschung besteht, die ausgefüllt werden muß.

Natürliche Infektion.

Die natürliche Infektion mit Aktinomykose bei Mensch und Tier scheint fast stets dadurch zustande zu kommen, daß Fremdkörper, vor allen Dingen Getreidegrannen, auf denen die Pilze eine saprophytische Vermehrung erfahren, an gewissen Prädilektionsstellen der Schleimhäute in das Gewebe eindringen. Dagegen ist der Nachweis einer direkten Übertragung der Krankheit auf Menschen oder Tiere vom kranken Menschen oder kranken Tieren aus, z. B. durch Aktinomyceseiter, bisher noch nicht sicher erbracht worden, so wahrscheinlich dieser Infektionsmodus auch für viele Fälle ist. Die hauptsächlichsten Eintrittspforten beim Menschen sind die Schleimhaut des Mundes, die Zunge, die Rachenwand, die Tonsillen, der Pharynx sowie gelegentlich die Haut an verletzten Stellen. Die Darmaktinomykose ist nicht häufig. Von besonderem Interesse, namentlich wegen der jetzt so aktuellen Frage nach der Entstehung der Appendizitis und Perityphlitis, sind die von *Lanz* in der Klinik von *Kocher* gesammelten Beobachtungen über die von dem Proc. vermiformis bzw. der Regio ileocoecalis ausgehende Aktinomykose mit intestinaler Eingangspforte. Diese Fälle stellen ungefähr 50% aller aktinomykotischen Erkrankungen der Abdominalorgane. Die ersten Veränderungen finden sich an der Submukosa in Form kleiner Knötchen, die zerfallen und Geschwürsbildung zur Folge haben. Schreitet die Infektion weiter vor, so kann sie auf sämtliche in der Nähe gelegenen Organe des großen und kleinen Beckens und schließlich auf die Bauchwand übergreifen. Ja, selbst auf die Leber, die Niere und die Lendenwirbelsäule breitet sie sich unter Umständen von dort aus. Auch von hohlen Zähnen aus scheint gelegentlich eine Infektion möglich zu sein.

Verlauf der Krankheit beim Menschen.

Der Verlauf der Krankheit beim Menschen ist außerordentlich chronisch. Der erste Beginn zeigt sich meist in einer Infiltration in der Nähe der Infektionsstelle. Meist am Unterkiefer oder am Hals entwickelt sich langsam in dem Unterhautzellgewebe eine brettharte Geschwulst; die regionären Drüsen schwellen an, sind aber nicht schmerzhaft. Sehr bald kommt es zu zentraler Erweichung und zu einem Zerfall der Geschwulst. Die nekrotischen Massen, aus Detritus und Körnchen bestehend, bahnen sich, unter Umständen nach längerer Wanderung, einen Weg durch die Haut nach außen. Es entstehen Fistelgänge oder die flüssigen Massen brechen nach außen oder in eine der großen Körperhöhlen durch. Dabei entstehen Senkungsabszesse, die besonders häufig auf das Mediastinum übergreifen, von hier aus die Lungen in Mitlei-

denschaft ziehen und in die Pleura eindringen. Sehr oft nehmen die Senkungsabszesse auch ihren Weg längs der Wirbelsäule. Die Zungenaktinomykose äußert sich als eine diffuse, harte Vergrößerung der ganzen Zunge und bereitet der klinischen Diagnose oft große Schwierigkeiten. Bei der Lungenaktinomykose sind meist die unteren Lappen ergriffen. Es besteht ein hartes Infiltrat, und wir haben eine Form der sogenannten käsigen Pneumonie mit außerordentlich schleichendem Beginn sowie langsamem Verlauf vor uns. Fieber fehlt bei dieser Erkrankung fast regelmäßig. Nicht selten kommt es im weiteren Verlauf der Krankheit zu Ergüssen in die Pleura, zur Bildung von Fistelgängen oder Rippenkaries und schließlich zu einem Durchbruch des Eiters nach außen. Hautaktinomykose kann sich in allen Fällen von Aktinomykose da, wo Fisteln entstanden sind, anschließen. Es gibt aber auch eine primäre Aktinomykose der Haut im Anschluß an Verletzungen. An der Infektionsstelle entwickeln sich dann Infiltrate und Knoten, die zerfallen und zackige, torpide Geschwüre zurücklassen. Wenn die Hautaktinomykose sich selbst überlassen wird, so breitet sie sich in der Haut aus und greift auf Muskeln und Periost über.

Unter dem Einflusse energischer chirurgischer Eingriffe durch Auskratzung aller kranken Teile, mitunter auch bei medikamentöser Behandlung mit Jodpräparaten kommt es in der Regel zu einer Heilung der aktinomykotischen Infektion.

Aktinomykose bei Tieren.

Beim Rinde zeigen sich die ersten aktinomykotischen Veränderungen fast stets am Kopfe. Die lokalisierte Erkrankung der Kiefer, die zu einer oft sehr erheblichen Auftreibung des Knochens führt, nennt man „Kieferwurm". Ebenso häufig ist die primäre Zungenaktinomykose und Aktinomykose der Mandeln. Aber auch primäre Haut-, Darm- und Lungenaktinomykosen werden bei Rindern beobachtet. Von allen diesen Formen aus kann es zur generalisierten aktinomykotischen Infektion durch metastatische Erkrankungen kommen. Da auch das Euter ergriffen werden kann, so ist ein Übergang der Pilze in die Milch möglich. Die Euteraktinomykose erhält eine besondere Bedeutung durch den Umstand, daß primäre Darmaktinomykose bei Tieren und Menschen vorkommt. Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß Strahlenpilze mit der Milch aus erkrankten Eutern in den Darm gesunder Individuen gelangen und so Infektionen bedingen. Die Aktinomykose wird außer bei Rindern auch bei Pferden, Ziegen, Schweinen, Schafen, Hirschen, Hunden und Katzen beobachtet.

Diagnose.

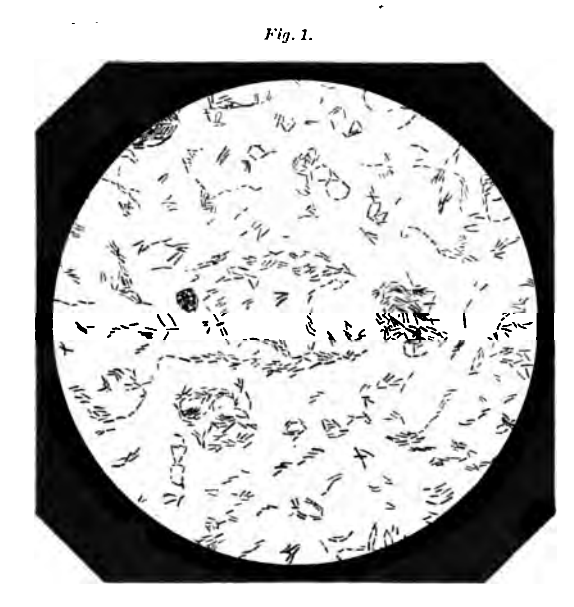
Die Diagnose der Aktinomykose kann in typischen Fällen schon auf Grund des klinischen Bildes außerordentlich leicht sein. Die typische Kieferaktinomykose (Taf. **47**), die Bildung von Fistelgängen am Halse im Anschluß an die brettharte, nicht schmerzhafte, ohne fieberhafte Prozesse sich entwickelnde Geschwulst können beim Menschen wie beim Rinde die Diagnose oft leicht machen. Bei Aktinomykose innerer Organe ist dagegen eine sichere Diagnose nur durch den Nachweis der Aktinomycespilze zu erbringen. Man untersucht die eitrige Flüssigkeit auf Aktinomycesfäden (Taf. **48**, *Fig. 2 u. 3*) im gefärbten Deckglasausstrich sowie auf Drusen im ungefärbten Präparate. Diese Gebilde fallen dem bloßen Auge schon als kleine weißliche Körnchen auf. Nach Zusatz von etwas Essigsäure oder Kalilauge treten die charakteristischen Drusen mit den typischen Kolben ohne weiteres bei schwacher Vergrößerung



Aktinomykose des Unterkiefers.
(Aus *Jacobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien.

Fig. 1.



Ausstrichpräparat aus junger Reinkultur des Aktinomycespilzes.

Fig. 2.



Diphtheroide Formen des Aktinomycespilzes im Ausstrichpräparat aus Eiter.

Fig. 3.



Ausstrichpräparat aus Aktinomykose-Eiter (Pleurafistel).

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

deutlich hervor. Bei starker Vergrößerung zeigen sich die Drusen, wie es Taf. **46**, *Fig. 2* dargestellt ist. In dem nach *Gram* oder *Kühne-Weigert* gefärbten Präparate sieht man ein dichtes Fadenwerk mit zahlreichen Körnchen und kurzen diphtheroiden Stäbchen. Tierversuche bieten für diagnostische Zwecke nur geringe Aussicht auf Erfolg. Züchtungsversuche sind anzustellen, wenn bestimmt werden soll, welchen der genannten Unterarten die bei dem einzelnen Krankheitsfall gefundenen Strahlenpilze angehören.

Streptotricheen-Erkrankungen.

Streptotricheen sind als Erreger chronischer Erkrankungen bei verschiedenen Tieren gefunden und beschrieben worden. Am bekanntesten ist die als Farcin du boeuf von den Franzosen beschriebene chronische Krankheit der Rinder, bei der Streptotricheen als die Ursache allgemein anerkannt werden. Die Fadenpilze ähneln in morphologischer und kultureller Hinsicht sehr den echten Strahlenpilzen.

Madurafuß.

Beim Menschen kommt als Streptotrichose im Orient der sogenannte Madurafuß vor, eine chronische Erkrankung der Unterschenkel, die auch als Mycetoma pedis bezeichnet wird. Es bilden sich Knoten in der Haut unter starker Schwellung und Infiltration der umgebenden Weichteile. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es zu Atrophien der Muskeln unter monströser Verdickung der bindegewebigen Teile infolge von Wucherung eines außerordentlich stark pigmentierten Granulationsgewebes. Bei diesen Erkrankungen werden zwei Varietäten von Streptothrix gefunden, die gelbe und die schwarze, so genannt, weil auf künstlichem Nährboden die erstere gelblichrote, die letztere dagegen dunkle, schwärzlich gefärbte Kulturen bildet. Die Kulturen sind in ihrem Wachstum und ihrer äußeren Form im übrigen den Aktinomyceskulturen sehr ähnlich.

Diese Streptothrixarten bilden im menschlichen Körper keine Sporen und unterscheiden sich dadurch von den echten Aktinomycesarten. Auch die Bildung von typischen Drusen, die bei der Strahlenpilzinfektion regelmäßig angetroffen werden, kommt bei den Streptotrichosen nicht vor. Es ist daher nicht angängig, die Streptothrix madurae mit dem Aktinomycespilz zu identifizieren, wie es von einigen Seiten geschehen ist.

Andere Streptotricheen-Erkrankungen.

In verschiedenen Organen können tuberkuloseähnliche chronische Erkrankungen, die mit starker Infiltration und nachfolgendem Zerfall des Gewebes einhergehen, durch Streptotricheen hervorgerufen werden. Streptothrixinfektionen des Gehirns sind verschiedentlich beobachtet worden im Anschluß an Meningitis, die ihren Ausgang vom Ohr nahm. Weit häufiger scheinen Erkrankungen der Lungen durch Streptotricheen bedingt zu werden. Im Gegensatz zu Aktinomyces bilden diese Pilze keine Kolben, sind leicht züchtbar und wachsen auf den gewöhnlichen Nährböden ziemlich rasch und üppig. Sie sind nach *Gram* färbbar und bringen die Gelatine zur Verflüssigung. Von den Aktinomycespilzen unterscheiden sir sich ferner dadurch, daß sie für Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Infektion pathogen sind. Die Pilze vermehren sich im Peritoneum und führen eine diffuse Peritonitis mit Verwachsungen und Bildung von Schwielen herbei.

Von einigen Autoren, so z. B. von *Berestnew,* wird als besondere Krankheitsform die sog. Pseudoaktinomykose aufgestellt. Nach *Berestnew* sollen Bakterien die Erreger dieser Pseudoaktinomykose sein. Diese Einteilung muß als sehr kritisierbar erscheinen. Wenn schon seitens einiger Kliniker angegeben wird, daß die Unterscheidung der Aktinomykose und Pseudoaktinomykose keinen klinischen Wert hat, so haben die bakteriologischen Forschungen bisher gar keine Berechtigung für diese Abgrenzung ergeben.

Literatur.

J. Israel, Virchows Archiv, Bd. 74 und Bd. 78.
Bollinger, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 3, 1877.
Ponfick, Virchows Archiv, Bd. 74, 87 und 88.
Bostroem, Zieglers Beiträge z. pathol. Anatomie, Bd. 9.
Eppinger, Lubarsch u. *Ostertags* Jahresbericht 1896.
J. Israel u. *M. Wolff, Virchows* Archiv, Bd. 74.
Kruse, Systematik der Streptotricheen. *Flügges* „Mikroorganismen", Bd. 2.
Lehmann u. *Neumann,* Atlas und Grundriß der Bakteriologie. 4. Aufl., München, Lehmanns Verlag.
Schlegel, Aktinomykose. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. 2 (1903).
O. Israel, Über die Kultivierbarkeit des Aktinomycespilzes. *Virchows* Archiv, Bd. 95.
Lanz, Über Perityphlitis actinomycotica. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, 1888.
Silberschmidt, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38.
Ostertag, Zur Jodtherapie der Aktinomykose. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, 1893.
Ponfick, Die Aktinomykose. Festschrift zum 25jährigen Jubiläum *Virchows,* Berlin, Hirschwald, 1882.
Ziegler, Lehrbuch d. allgem. pathol. Anatomie, 9. Aufl., Jena 1898.
Mertens, Beiträge zur Aktinomykoseforschung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42.
Neukirch, Über Strahlenpilze, Aktinomyceten. Straßburg, Ludolf Beust, 1902.
Friedberger u. *Fröhner,* Lehrb. d. spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. Bd. 2, 7. Aufl., 1908.
Loele, Beitrag zur Morphologie der Aktinomycesdruse. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 1908.

---

33. VORLESUNG.

Rotz.

Der Rotz (Malleus) wurde bereits im Altertum als eine spezifische Krankheit erkannt, wie die aus dem 3. und 4. Jahrhundert vor Christus stammenden Aufzeichnungen beweisen. Man hielt ihn bereits damals mit Recht für eine der gefährlichsten Krankheiten, die den Menschen befallen können. Die gleichfalls aus dem Altertum stammende Erkenntnis, daß Malleus von rotzkranken Pferden auf den Menschen übertragen werden kann, ist auch im Mittelalter nicht verloren gegangen. Unter dem Einflusse gewisser Irrlehren ist man allerdings zeitweise geneigt gewesen, die Infektiosität dieser Krankheit zu leugnen, die objektive Beobachtung hat aber diese unhaltbare Theorie sehr bald wieder aus der Medizin entfernt. Schon in der vorbakteriologischen Ära suchte *v. Gerlach* durch Anwendung von Desinfektionsmitteln die Verbreitung des Rotzes unter den Pferden zu bekämpfen. Naturgemäß konnten diese Bestrebungen aber einen vollen Erfolg nicht haben, weil man den Erreger der Krankheit noch nicht kannte und deshalb vielfach im Dunklen tappte. In zielbewußter Weise wurde von *Löffler* und *Schütz* der Erreger gesucht und gefunden in dem Rotzbazillus. Dadurch wurde nicht nur eine exakte bakteriologische Diagnose des Malleus, sondern auch eine rationelle Bekämpfung der Seuche ermöglicht. Durch Entdeckung des Malleïns durch *Hellmann* und seine Einführung in die Praxis durch *Nocard* wurde die Diagnostik noch weiter verbessert. *Mac Fadyean* und *Wladimiroff* haben durch ihre Arbeiten über die Agglutination gezeigt, daß diese Immunitätsreaktion auch zur Diagnostik des Rotzes herangezogen werden kann. *Geschichtliches.*

Vorkommen des Rotzes bei Mensch und Tieren. Der Rotz, auch Malleus, Morve, Farcin, Glanders oder Hautwurm genannt, ist vorwiegend eine Krankheit der Einhufer, namentlich der Pferde und Esel. Er wird aber auch als spontane Erkrankung bei Katzen, Hunden und Ziegen beobachtet und kann gelegentlich von allen diesen Tieren auf den Menschen und, sobald dieser erkrankt ist, unter den Menschen weiter verbreitet werden. Sowohl beim Menschen wie bei den genannten Tieren pflegt er in zwei Formen, die nur selten ineinander übergehen, aufzutreten: als akuter und chronischer Rotz.

Rotz des Menschen. Wenn wir zunächst den akuten Rotz des Menschen näher betrachten, so haben wir es mit einer fieberhaften Erkrankung zu tun,

die nach einer Inkubationszeit von 4—8 Tagen fast ausnahmslos innerhalb 3—4 Wochen, vom Beginne der ersten Symptome ab gerechnet, zum Tode führt. Die ersten Krankheitserscheinungen pflegen unbestimmter Natur zu sein. Es besteht unregelmäßiges Fieber, das anfangs nicht sehr hoch ist und nur selten mit Schüttelfrost beginnt; daneben wird von den Kranken über Abgeschlagenheit, Kopf- und Gelenkschmerzen sowie allgemeines Unbehagen geklagt. Wo die Eintrittspforte der Rotzbazillen wahrnehmbar ist, zeigt sich auf der Haut oder der Schleimhaut eine Pustel und ein Infiltrat, das später nach Erweichung geschwürig zerfällt. Hieran schließen sich Entzündungsvorgänge in den regionären Lymphbahnen und Drüsen. Es stellt sich ein Exanthem ein, das in Form von kleinen roten Flecken oder Blasen oft über den ganzen Körper verbreitet ist. An den verschiedensten Körperstellen entwickeln sich kleine Knoten, namentlich im Unterhautzellgewebe und in den Muskeln. Sie pflegen in Erweichung überzugehen, und die so entstandenen Abszesse brechen gewöhnlich nach außen durch, wodurch stark sezernierende Geschwüre mit infiltriertem Grunde entstehen. Die Gelenke sind meist schmerzhaft und schwellen an. Auf der äußeren Haut, aber auch auf den Schleimhäuten kommt es zur Bildung von Pusteln, die mit serös-eitrigem Inhalt gefüllt sind und beim Platzen ein kleines Geschwür zurücklassen. Namentlich auf der Nasenschleimhaut entwickeln sich kleine, kraterartige Geschwüre mit aufgeworfenen Rändern. Infolgedessen besteht eitriger Ausfluß aus der Nase. Die Lymphdrüsen sind schmerzhaft und vergrößert und verfallen der Erweichung, um ihren Inhalt dann nach außen zu entleeren, wodurch Fisteln entstehen. Der Tod erfolgt unter starker Prostration. Beim chronischen Rotz des Menschen sind die Veränderungen im großen und ganzen die gleichen, wie sie eben geschildert sind, nur entwickeln sich die einzelnen Krankheitsprodukte sehr viel langsamer. Er zieht sich oft über Jahre hin und kann nach langem Bestehen in Heilung übergehen. Bei der chronischen Form kommt es fast stets zu stärkeren Veränderungen an den Lymphgefäßen, die von den Geschwüren der Haut und Schleimhaut sich wie derbe gewundene Stränge nach den regionären Lymphdrüsen hinziehen. Daher stammt der Name „Wurm". Die beim Zerfall der chronischen Infiltrate auftretenden Geschwüre sind den tertiär-syphilitischen sehr ähnlich. Der Allgemeinzustand wird beim chronischen Rotz nicht so stark in Mitleidenschaft gezogen, auch Fieber kann fehlen. Der chronische Rotz kann deshalb sich über Jahre hinziehen, ja sogar in der Hälfte der Fälle zur Ausheilung gelangen, wenn nicht eine akute Ausbreitung der Rotzbazillen in analoger Weise, wie das bei der Miliartuberkulose der Fall ist, den Tod herbeiführt.

Rotz des Pferdes.

Auch beim Pferde kommt eine akute Form des Rotzes vor. Sie ist allerdings weit seltener als die chronische, die sich in 90% aller Fälle bei dieser Tierart findet. Der akute Rotz setzt nach einer Inkubation von 6—8 Tagen mit hohem Fieber ein, das häufig von Schüttelfrost begleitet ist. Die Tiere machen einen schwerkranken Eindruck, liegen matt auf ihrem Lager, haben einen kleinen, schwachen Puls und verweigern das Futter. Schon frühzeitig treten charakteristische Veränderungen an der Nasenschleimhaut auf. Es bilden sich kleine Bläschen, an deren Stelle sich bald Geschwüre entwickeln. Aus den Nüstern fließt ein anfangs seröses, später eitrigblutiges Sekret aus.

Mit zunehmender Geschwürsbildung wird der Ausfluß häufig blutig-jauchig. Über die Haut des ganzen Körpers verbreitet treten schmerzhafte Schwellungen auf, die in Erweichung übergehen können. Auch in der Tiefe des Gewebes und in den Muskeln entwickeln sich Eiterbeulen, brechen nach außen durch und führen an der Durchbruchstelle zur Bildung tiefer, kraterförmiger Geschwüre. Die Lymphgefäße sind in derbe Stränge umgewandelt und lassen sich bis zu den regionären Lymphdrüsen verfolgen. Recht häufig gesellen sich zu diesen Erscheinungen an der Haut und im oberen Teile des Respirationstraktes pneumonische Symptome hinzu. Die Krankheit führt in höchstens 4 Wochen zum Tode.

Ein Übergang des akuten Rotzes in die chronische Form kommt bei Pferden kaum vor. Der chronische Rotz der Pferde entwickelt sich vielmehr von vornherein fast immer schleichend, sodaß es kaum möglich ist, eine Zeitdauer für die Inkubation zu bestimmen. Vielfach wird der chronische Rotz nicht erkannt, denn die Symptome sind oft nur gering und unbestimmt. Diese Krankheitsform kann nach mehrjähriger Dauer in Heilung übergehen, ohne schwere Veränderungen bei den ergriffenen Tieren zurückzulassen. Der Krankheitsprozeß spielt sich entweder vorwiegend in der Haut oder in der Nase mit Beteiligung der Trachea und Lungen ab. In beiden Fällen sind die zugehörigen Lymphdrüsen und Lymphstränge beteiligt. Der chronische Nasenrotz geht einher mit der Bildung von Geschwüren, die, wie überhaupt alle Krankheitsprodukte beim chronischen Rotz, die Neigung zur Heilung haben. Die anfangs aufgeworfenen kraterförmigen Ränder zerfallen und an ihre Stelle treten strahlige Narben. Der Ausfluß aus der Nase ist entweder schleimig oder eitrig. Eine Vergrößerung der Kehlgangsdrüsen fehlt nie. Beim Hautrotz finden sich multiple Infiltrate, die entweder erweichen oder zurückgehen. Auch die Bildung von Eiterbeulen und Geschwüren, von Lymphsträngen und -Knoten kann die gleiche sein wie beim akuten Rotz, nur daß sich die Entstehung und Rückbildung der pathologischen Produkte über sehr lange Zeiträume hinzieht. Am wenigsten charakteristische Merkmale bietet der chronische Tracheal- und Lungenrotz dar. Er entzieht sich deshalb besonders häufig der Erkennung seitens der Tierärzte oder Pfleger und Besitzer von Pferden. Hier muß die ätiologische Diagnose einsetzen, für deren Ausführung die Kenntnis des Rotzbazillus notwendig ist.

Beim Esel verläuft die Krankheit ähnlich wie beim Pferde, sowohl in der akuten, wie in der chronischen Form.

Der Rotzbazillus. Morphologie und Biologie.

Der Rotzbazillus (Taf. **49**) ist ein kleines Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Seine Länge schwankt zwischen 3 und 4 μ, während seine Breite 0·5—0·75 μ beträgt. Das Stäbchen ist unbeweglich und besitzt weder Geißeln, noch ist es imstande Sporen zu bilden. Auf Grund der Tatsache, daß sich die Rotzbazillen, wie *Löffler* fand, in angetrocknetem Zustande bis zu 3 Monaten entwicklungsfähig und virulent erhalten, haben *Baumgarten* und *Rosenthal* nach Sporen der Rotzbazillen gesucht. Der Nachweis von Sporen allein durch Färbeverfahren, wie ihn die genannten Autoren zu liefern glaubten, kann indessen nicht genügen. Wenn der Rotzbazillus echte Sporen besäße, so müßten diese sich nicht nur färberisch, sondern auch biologisch durch höhere Resistenz usw. von den vegetativen Formen der Rotz-

bazillen unterscheiden. *Boer, Wladimiroff, Löffler, Schütz* und andere namhafte Autoren, die viel mit Rotzbazillen experimentiert haben, fanden bei ihren morphologischen und biologischen Studien solche Gebilde nicht und leugnen deshalb die Existenz von Sporen.

Die Färbung des Rotzbazillus gelingt leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen. Bei Anwendung von Methylenblau tritt zuweilen Polfärbung auf, außerdem sieht man in derartig gefärbten Präparaten, daß die färbbare Substanz der Bakterien in Form von kleinsten Körnchen im Innern der Bazillen angeordnet ist, ganz ähnlich, wie das bei den Diphtherie- und Tuberkelbazillen fast regelmäßig beobachtet wird. Die Rotzbazillen liegen nicht nur in Ausstrichen, die mit Sekreten oder Gewebssaft des Tierkörpers hergestellt sind, sondern auch in solchen von Kulturaufschwemmungen häufig zu zweien zusammen entweder vor- oder nebeneinander (Fig. 68). Sie sind nach *Gram* nicht färbbar. Ihre Darstellung in Schnitten gelingt nach jeder der Universalfärbemethoden. *Löffler* empfiehlt, bei Benutzung seiner Methode der differenzierenden dünnen Essigsäurelösung noch etwas Tropaeolin 00 zuzusetzen.

Fig. 68.

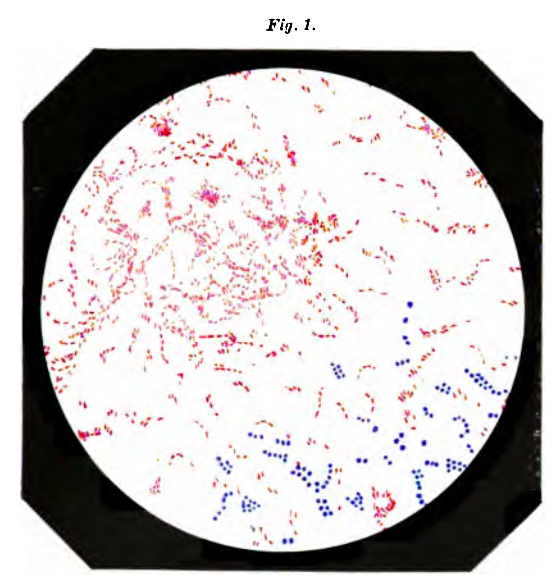


Rotzbazillen. Ausstrich aus Agar-Reinkultur. Starke Vergrößerung.

Kulturelles Verhalten.

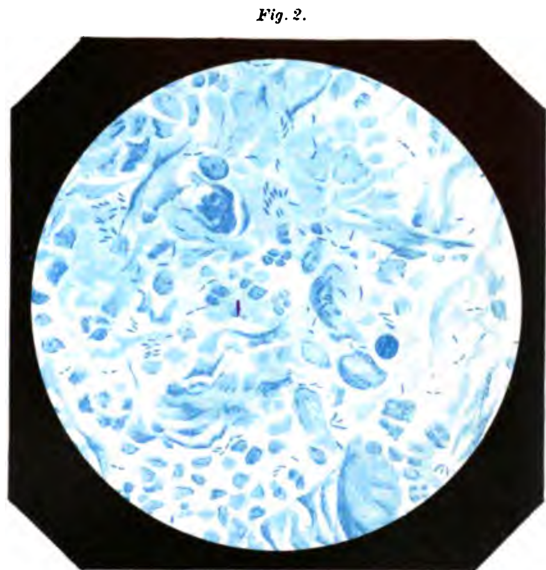
Die Züchtung der Rotzbazillen aus dem Tierkörper in erster Generation ist oft nicht leicht, da sie sich erst an die künstlichen Nährböden gewöhnen müssen. Hat man erst einmal Kulturen erzielt und sie in einigen Generationen fortgezüchtet, so pflegen sie auf allen Bakterien-Nährböden gut zu gedeihen, vorausgesetzt, daß das Temperaturoptimum von 33—37° C vorhanden ist und genügender Sauerstoffzutritt ermöglicht wird. Die Rotzbazillen sind Aërobier; sie entwickeln sich besonders gut auf Nährböden von neutraler, höchstens schwach alkalischer Reaktion. Glyzerinzusatz wird von einigen Autoren als wachstumbefördernd betrachtet. Auf Agar entwickeln sich kleine graue, anfangs durchscheinende Kolonien, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren. Es entstehen so auf der Oberfläche Kulturrasen, die eine zähschleimige Beschaffenheit aufweisen. Je älter die Kulturen werden, desto mehr gewinnen sie einen Stich ins Gelblichbraune. Ein sehr zusagendes Nährmedium ist das Blutserum. Die sich auf ihm entwickelnden tröpfchenartigen Kolonien des Rotzbazillus sind anfangs transparent, werden aber nach mehreren Tagen milchig getrübt. Auf Kartoffeln findet eine üppige Vermehrung des Bac. mallei statt. Die Oberfläche dieses Substrats ist überzogen von einem anfangs gelblichen, später rötlichen Belag. Die Kulturmasse erscheint wie eine transparente, zähschleimige Flüssigkeit und kann mit einer dünn aufgestrichenen Honigschicht verglichen werden. Wenn der Säuregrad der Kartoffeln zu stark ist, geht

Fig. 1.



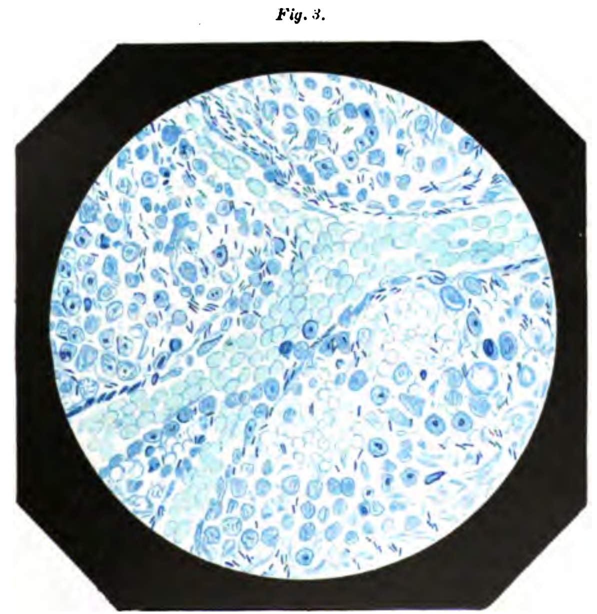
Rotz.
Rotzbazillen und grampositive Staphylokokken. Ausstrichpräparat aus Reinkulturen, Färbung nach *Gram*.

Fig. 2.



Rotz.
Rotzbazillen im Ausstrichpräparat aus dem Hoden des Meerschweinchens.

Fig. 3.



Rotz. Schnitt durch die Lunge. Nach *Löffler*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

die Entwicklung der Rotzbazillen nur langsam und kümmerlich vor sich oder kann sogar ganz ausbleiben. Es sei hier bemerkt, daß auf der Kartoffel auch einige andere Bakterien ganz ähnlich wie der Rotzbazillus wachsen, z. B. der Bac. pyocyaneus, sodaß man also differentialdignostische Schlüsse aus dem Kartoffelwachstum allein nicht ziehen kann. Auf der Oberfläche der Gelatineplatten bilden sich weißlichgraue Auflagerungen, ohne daß es zu einer Verflüssigung dieses Nährsubstrates kommt. Das Wachstum erfolgt hier außerordentlich langsam und wird auch bei längerer Aufbewahrung der Kulturen nie üppig. Die einzelnen Kolonien sind häufig von einem zarten Hofe umgeben. Auch an den in der Tiefe liegenden Kolonien ist ein leicht granuliertes Zentrum zu bemerken, das von einem strahligen Rand umgeben wird. Die Farbe der tiefen Kolonien unterscheidet sich kaum von derjenigen oberflächlich gelegener. In Bouillon tritt zunächst eine gleichmäßige Trübung ein, nach einigen Tagen kommt es zur Bildung eines starken Bodensatzes und eines Häutchens von schleimiger Beschaffenheit an der Oberfläche. Mit zunehmendem Alter wird die Kultur dunkelfarbig. Milch wird durch das Wachstum der Rotzbazillen zum Gerinnen gebracht; in ihr werden ebenso wie in Lackmusmolke Säuren gebildet.

Resistenz.

Die Widerstandsfähigkeit der Rotzbazillen gegen äußere schädigende Einflüsse ist nicht sehr groß. Zwar sind die Erreger des Rotzes in künstlichen Kulturen, wenn diese eingeschmolzen, vor Licht geschützt, bei niederer Temperatur aufbewahrt werden, monate-, ja jahrelang haltbar, aber sobald physikalische und chemische Faktoren schädigend auf sie einwirken, gehen die Rotzbazillen ziemlich rasch zugrunde. Ste unterscheiden sich bezüglich ihrer Resistenz nicht erheblich von den vegetativen Formen der meisten Bakterien. Bei Einwirkung von Sonnenlicht sterben sie spätestens innerhalb 24 Stunden ab. Erhitzung auf 60° C tötet Rotzkulturen innerhalb 2 Stunden, Erhitzung auf 70° C innerhalb 1 Stunde sicher ab. Die Eintrocknungsversuche haben zum Teil eine recht erhebliche Resistenz der Bazillen erkennen lassen *(Löffler)*; es hängt hierbei viel von dem Medium ab, in dem die Bakterien enthalten sind. In Eiter und Blut hält sich der Bac. mallei erheblich länger, als wenn er in Wasser oder anderen nicht eiweißhaltigen Flüssigkeiten suspendiert ist. Bei der Eintrocknung der genannten Sekrete bildet sich eben eine Schicht an der Oberfläche, welche die Verdunstung der Feuchtigkeit in der Tiefe, wo sich nun die Bakterien halten können, verhindert. In den inneren Organen von Rotzkadavern gehen die Rotzbazillen unter dem Konkurrenzkampf mit Fäulnisbakterien ziemlich rasch zugrunde. Auch der Einwirkung chemischer Mittel leisten sie wenig Widerstand. So tötet sie 1prom. Sublimat in 15 Minuten, 5proz. Karbolsäure in 30 Minuten ab. Empfehlenswerte Desinfektionsmittel bei Rotz sind auch Schwefelsäure, Kresol, Chlorkalk und Kalkmilch. Gerade die letzteren sind für die Desinfektion von Stallräumen sehr brauchbar.

Tierpathogenität.

Wenn wir die Pathogenität und das Vorkommen des Rotzes bei den verschiedenen Tierarten einer Betrachtung unterwerfen, so finden wir, daß Rinder, Ratten, Schweine, Vögel und Kaltblüter weder spontan noch experimentell rotzkrank werden. Auch bei Schafen kommt der Rotz spontan nicht vor. Spritzt man diesen Tieren Rotzbazillen

subkutan, intraperitoneal oder intravenös ein, so geht der einverleibte Infektionsstoff entweder zugrunde oder ruft lokale, in Heilung übergehende Prozesse hervor. Ziegen und Katzen sind spontan für Rotz empfänglich und können auch durch Einverleibung von Reinkulturen dieser Bakterien infiziert werden. Auch Löwen, Tiger und Leoparden erkranken, wenn sie mit Fleisch rotziger Tiere gefüttert werden. Bei Hunden wird diese Infektionskrankheit unter natürlichen Verhältnissen selten beobachtet, das gleiche gilt für Kaninchen. Auch bei experimenteller Infektion erweisen sich Kaninchen nur sehr unregelmäßig empfänglich. Junge Hunde sind nach *Flügge* nicht mit Rotz zu infizieren. Bei Igeln ist spontane und experimentelle Rotzinfektion möglich.

Von den kleineren Laboratoriumstieren ist das bei weitem für experimentelle Infektion empfänglichste das Meerschweinchen; es ist daher zu diagnostischen Impfungen vorwiegend geeignet. Nach subkutaner Injektion entsteht an der Impfstelle ein teigiges Infiltrat, das nach ungefähr 7 Tagen in ein schankröses Geschwür übergeht. Es bilden sich ferner Stränge in der Bauchhaut; die regionären Lymphdrüsen sind vergrößert und gehen nach einiger Zeit in Vereiterung über. Besonders charakteristisch ist ein entzündlicher Prozeß, der sich in der Tunica vaginalis der Hoden abspielt. Dieses Bindegewebsblatt wird von dem Rotzbazillus invadiert, was eine kleinzellige Infiltration mit fibrösen Auflagerungen zur Folge hat. Die Tunica vaginalis wird an das Skrotum fixiert und verhindert so ein Zurücktreten der Hoden in die Bauchhöhle, wo sie bei gesunden Tieren meist gelagert sind. Nach der eitrigen Einschmelzung der Hüllen des Hodens kommt es zum Durchbruch des Eiters nach außen. Die Hodenveränderungen wurden zuerst von *Straus* beobachtet und sind von manchen Autoren direkt als „*Straus*sche Reaktion" bezeichnet worden. Sie stellen sich vor allem nach intraperitonealer Injektion der Rotzbazillen ein. Aber Untersuchungen mit Rotzkulturen verschiedener Virulenz zeigen, daß die „*Straus*sche Reaktion" keineswegs konstant ist. Da sich bei männlichen Meerschweinchen gelegentlich auch nach Einverleibung anderer Bakterien die geschilderten entzündlichen Veränderungen an den Hoden einstellen, so kann die Reaktion auch nicht als absolut spezifisch bezeichnet werden. Immerhin ist aber ihr positiver Ausfall zur Unterstützung der Diagnose von großem Wert. Bei den gestorbenen Tieren findet sich außer den beschriebenen Veränderungen eine mehr oder minder starke Vergrößerung der Milz. Sie sowohl, wie Lunge und Leber sind von gelblichen Knötchen durchsetzt, die sich von den bei chronischer Pestinfektion auftretenden makroskopisch selbst von Geübten nur sehr schwer unterscheiden lassen. Je nach der Virulenz der Kulturen erfolgt der Tod der Tiere in 10 Tagen bis 4—6 Wochen.

Während die Hausmaus und die weiße Maus so gut wie unempfänglich für die Infektion mit Rotzbazillen ist, läßt sich die Feldmaus, ferner die Wald- und Wühlmaus sowie die Zieselmaus durch Rotzbazillen leicht infizieren. Es kommt bei subkutaner Einverleibung an der Impfstelle zu Lymphangitis und Lymphadenitis. Auch hier ist bei den gestorbenen Tieren die Milz stark vergrößert und ebenso wie die Leber und Lunge von Knötchen durchsetzt, die zahlreiche Rotzbakterien enthalten. Interessant ist die von *Leo* festgestellte Tatsache, daß die für Rotzinfektion

so unempfänglichen weißen Mäuse nach längerer Fütterung mit Phloridzin ihre natürliche Immunität verlieren. Die künstlich auf diese Weise diabetisch gemachten Mäuse lassen sich mit Rotz leicht tödlich infizieren.

Virulenz. Wie bei den meisten Bakterienarten hat auch bei den Rotzbazillen langdauernde Züchtung auf künstlichen Nährböden eine Verminderung der Virulenz zur Folge. Wir verfügen bis jetzt aber über keine zuverlässigen Methoden, um willkürlich die Infektiosität sicher und gleichmäßig abzuschwächen. Es gelingt zuweilen zwar, durch chemische oder physikalische Einflüsse eine Herabsetzung der Virulenz herbeizuführen, indessen lassen diese Mittel ebenso häufig im Stich; es ist auch noch nicht gelungen, eine Kultur von so geringer Virulenz zu züchten, daß sie als zuverlässiger und unschädlicher Impfstoff zu Immunisierungszwecken benutzt werden könnte. Wenig virulente Kulturen lassen sich durch häufige Tierpassagen in ihrer Pathogenität steigern, aber die Tierpassagen sind keineswegs ein sicheres Verfahren, um bei einmal abgeschwächten Kulturen wieder die ursprüngliche Virulenz herzustellen.

Diagnose. Wenn man von den typischen Fällen absieht, so kann die klinische Rotzdiagnose bei Menschen wie bei Pferden außerordentlich schwierig sein, namentlich zu Beginn der Krankheit und bei leichtem Verlauf. Hier muß die bakteriologische Untersuchung zur Ergänzung der klinischen herangezogen werden. Sie kann die Entscheidung herbeiführen entweder durch den direkten Nachweis der Erreger oder durch spezifische Reaktionen, die Malleinreaktion und die Agglutination.

Was zunächst den Nachweis der Rotzbazillen in Absonderungen oder Geweben, die von rotzkranken Tieren stammen, betrifft, so gelingt es nicht immer, auf Grund von mikroskopischen Präparaten die Diagnose zu stellen. Die Rotzbazillen finden sich in den pathologischen Produkten, mag es sich nun um Eiter, Drüsensubstanz oder Rotzknötchen handeln, vielfach in so geringer Menge, daß man sie in mikroskopischen Präparaten nicht auffindet. Mehr leisten für die Diagnostik schon die Kulturmethoden, wenn Material vorhanden ist, dem keine fremden, rasch wachsenden Bakterien beigemengt sind, wie Punktionsflüssigkeit aus den Kehlgangsdrüsen, exstirpierte Drüsensubstanz und ähnliches. Eine ziemlich zuverlässige Methode für den Nachweis der Rotzbazillen bietet ferner die Impfung von männlichen Meerschweinchen: es wird das verdächtige Material einer Anzahl von Tieren subkutan und anderen intraperitoneal einverleibt. Durch die Feststellung der oben geschilderten Veränderungen an den Hoden sowie durch die Züchtungsversuche, die mit Eiter, Milzknötchen usw. der gestorbenen Tiere anzustellen sind, wird sich die Diagnose erbringen lassen. Um ganz sicher zu gehen, wird man in wichtigen Fällen die aus den Versuchstieren kultivierten Bakterien mittelst der Agglutinationsprobe identifizieren. Da die Impfkrankheit beim Meerschweinchen oft recht langsam verläuft, so muß man die Tiere unter Umständen mehrere Monate in Beobachtung halten.

Malleinprobe. Ein spezifisches Diagnostikum besitzen wir im Mallein. Unter diesem Namen werden verschiedene Präparate dargestellt und in den Handel gebracht, für deren Anwendung das der Benutzung des Tuberculinum Kochii entlehnte Prinzip vorbildlich ist: die rotzkranken Tiere sind viel empfänglicher für die Einverleibung des in den Rotzbazillen

enthaltenen Giftes, als gesunde Tiere. Sie reagieren auf Dosen, die bei gesunden Individuen keinerlei Störung hervorrufen, in ganz ähnlicher Weise, wie tuberkulöse Menschen oder Tiere auf die Einspritzung auf Tuberkulin reagieren. Einige Stunden nach der Injektion steigt die Temperatur bei rotzkranken Pferden unter Schüttelfrösten 1·5—2·5° über die Norm an und erreicht nach 20—24 Stunden oft noch höhere Grade. Erst nach 30—44 Stunden pflegt die Normaltemperatur sich wieder einzustellen. Mit der Fieberbewegung geht eine Allgemeinreaktion einher; sie macht sich durch allgemeine Abgeschlagenheit der Tiere, Apathie und Freßunlust bemerkbar. An der Injektionsstelle bildet sich eine sehr schmerzhafte Schwellung entzündlichen Charakters, die eine erhebliche Ausdehnung erreichen kann. Häufig fühlt man geschwollene Lymphstränge, die sich von der Impfgegend nach den regionären Drüsen erstrecken. Diese lokalen Veränderungen pflegen 2—3 Tage, oft sogar noch länger bestehen zu bleiben.

Bei rotzfreien Pferden bleibt nach der Injektion des Malleins die Temperatur normal oder zeigt nur geringe Erhebungen, die nicht mehr als 1° betragen. Von einer Allgemeinreaktion ist nichts zu bemerken, und die lokale Reaktion besteht nur in der Bildung einer kleinen empfindlichen Geschwulst, die weich und von geringer Ausdehnung ist und innerhalb 24 Stunden zu verschwinden pflegt. Von Wichtigkeit ist die Dosierung des Malleins. Umfangreiche Versuche haben ergeben, daß für jedes Malleinpräparat die Dosis, die bei einem Pferd von mittlerem Körpergewicht in Anwendung zu bringen ist, besonders festgestellt werden muß. Sie wird bei den im Handel erhältlichen Präparaten auf der Gebrauchsanweisung vermerkt und schwankt zwischen 0·2 und 0·4 *ccm*. Bei der Anstellung der Malleinprobe in der Praxis muß man die Temperatur der Pferde bereits 24 Stunden vor der Injektion messen, und zwar 3stündlich. Die Pferde werden ruhig im Stall gehalten. Bei fiebernden Tieren ist die Anwendung des Malleins, weil sie hier unsichere Resultate gibt, kontraindiziert, ebenso bei sehr vorgeschrittenen Rotzerkrankungen. Die Herstellung des Malleins, dessen wirksames Prinzip die in den Rotzbazillen selbst enthaltenen und durch die Zerkleinerung oder durch Auslaugung in die Flüssigkeit übergehenden Substanzen sind, geschieht am besten in folgender Weise: Glyzerinbouillon-Kulturen des Rotzbazillus, die 30 Tage lang bei 37° C gezüchtet sind, werden, nachdem ihre Reinheit festgestellt ist, mehrere Stunden auf 80—100° C erhitzt und so von lebenden Keimen befreit. Alsdann werden sie auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingeengt. Um ein gleichmäßiges Präparat zu erhalten, filtriert man die Kulturen durch Tonzellen und versetzt sie zum Zwecke der Konservierung mit Glyzerin.

Wenn man rotzverdächtige Pferde der Malleinprobe unterwirft, so gelingt es in einem großen Prozentsatz der Fälle, auch bei den latenten und leicht verlaufenden Erkrankungen den Rotz festzustellen. Es gibt allerdings auch Gegner der Anwendung des Malleins, die behaupten, daß einerseits mitunter Tiere, die typisch reagiert haben, keine rotzigen Veränderungen irgendwelcher Art in ihrem Körper aufweisen, wenn sie unmittelbar darauf getötet und obduziert werden, und daß andrerseits Tiere, die bei der Obduktion rotzkrank befunden werden, während des Lebens oft nur unsichere und zweifelhafte Reaktionen gaben. Wenn-

gleich die Zahl der Fälle, bei denen diese Behauptungen der Malleingegner sich als zutreffend erweisen, nur gering ist, so ist doch zur Ergänzung der Rotzdiagnose die Agglutination nicht zu entbehren.

Agglutinationsreaktion.

Zur Ausführung der Agglutinationsprobe stellt man sich eine Testflüssigkeit her, die nach Analogie der für die Agglutination der Tuberkelbazillen empfohlenen Flüssigkeit gewonnen wird. Die Rotzbazillen werden getrocknet, fein verrieben und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die gleichmäßige opake Flüssigkeit, die sich nach mehreren Tagen über einem weißlichen Bodensatz bildet, wird abdekantiert. Diese Testflüssigkeit wird mit Phenol versetzt und stellt also eine karbolisierte Emulsion der allerkleinsten Trümmer der Rotzbazillen dar. Ebenso wie bei den Agglutinationsversuchen mit Tuberkelbazillen handelt es sich auch hier nicht um eine eigentliche Agglutination, sondern mehr um eine Präzipitation, denn die echte Agglutination besteht in einer Zusammenballung der in ihrer Form erhaltenen Bakterien. Der Versuch wird in der Weise angesetzt, daß in Reagenzgläsern zu je 5 *ccm* der im Verhältnis 1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Flüssigkeit abgestufte Mengen Serum zugesetzt werden. Die Mischungen kommen auf 24 Stunden in den Thermostaten, und nach Ablauf dieser Zeit wird festgestellt, in welchen Röhrchen sich ein Niederschlag gebildet hat. Nur da, wo völlige Klärung der Flüssigkeit erfolgt ist, ist ein positiver Ausfall der Reaktion zu verzeichnen. Bei der Beurteilung der Probe ist nie zu vergessen, daß auch normales Pferdeserum unter Umständen bis zur Verdünnung 1:250 agglutinierend wirkt. Man muß also für einen positiven Ausfall der Probe mindestens einen Titer 1 : 500 verlangen. Bei rotzigen Pferden werden meist erheblich höhere Werte erreicht: 1:1000, 2000, ja bis zu 5000 und 10000. Als Ergänzung der Malleinprobe ist die Agglutination ein gutes Hilfsmittel zur Erkennung des Rotzes. Sie wird außerdem angewandt zur Differenzierung der Rotzkulturen von den rotzähnlichen Bakterien. Durch intravenöse Vorbehandlung von Pferden mit den zertrümmerten abgetöteten Bakterien läßt sich nämlich ein hochwertig agglutinierendes Serum herstellen, das zur Differenzierung der Kulturen dient.

Epidemiologie.

Der Rotz ist eine außerordentlich ansteckende Krankeit, die sich seuchenhaft unter den Einhufern ausbreitet. Die Übertragung der Seuche von den kranken auf die gesunden Tiere erfolgt hauptsächlich in den Stallungen, entweder durch direkten Kontakt der nebeneinander stehenden Tiere oder durch infizierte Gegenstände, z. B. Eimer, Krippen u. dgl. Am meisten infektiös sind zweifellos die akuten Rotzfälle, namentlich wenn starker Ausfluß aus der Nase und aus Eiterbeulen der Haut und der Trachea besteht. Aber für die Ausbreitung der Krankheit, besonders auch für die Übertragung auf den Menschen, sind am gefährlichsten die leicht oder chronisch verlaufenden Fälle, bei denen die Krankheit nicht als Rotz erkannt wird. Die Erfahrung zeigt, daß der Rotz aus infizierten Pferdebeständen, wenn nicht energische Maßregeln ergriffen werden, nicht leicht wieder verschwindet. Sobald gesunde Pferde in Stallungen gebracht werden, in denen vor nicht langer Zeit rotzkranke Tiere gestanden haben, besteht stets die Gefahr, daß sie infiziert werden. So erhält sich jahraus jahrein diese für die Landwirtschaft und Pferdezucht wirtschaftlich so außerordentlich wichtige und gefährliche Pferdekrankheit. In den letzten Jahrzehnten hat sich allerdings dank der

Möglichkeit, die Krankheit auf Grund der bakteriologischen Forschungsergebnisse besser zu bekämpfen, eine Abnahme des Rotzes in Deutschland überall bemerkbar gemacht.

Prophylaxe und Bekämpfung. Die Vorbedingung für eine systematische Bekämpfung und Tilgung des Rotzes unter den Pferdebeständen ist eine frühzeitige und sichere Erkennung der Krankheit. Da bei alleiniger Anwendung der klinischen Untersuchungsmethoden viele Fälle von Rotz unerkannt bleiben würden, sind stets die beschriebenen bakteriologischen Untersuchungsverfahren anzuwenden. Der Nachweis der Erreger selbst ist bei vielen Fällen von sogenanntem okkultem Rotz, der sich meist in der Lunge mit nur geringen lokalen Erscheinungen abspielt, namentlich dann, wenn kein Sekret nach außen entleert wird, sehr schwierig oder gelingt überhaupt nicht.

Der Rotz der Tiere unterliegt den Bestimmungen des Reichs-Viehseuchengesetzes. Für alle Rotzfälle und rotzverdächtigen Erkrankungen ist die Anzeigepflicht vorgeschrieben; außerdem wird, sobald der Rotz in einem Bestandteile festgestellt ist, dies öffentlich bekannt gemacht. Die Maßnahmen, die des weiteren getroffen werden, schließen sich im allgemeinen an das von *Nocard* zuerst empfohlene System der Rotzbekämpfung an. Alle mit manifestem Rotz behafteten Pferde werden sobald wie möglich getötet. Bei den krankheits- und ansteckungsverdächtigen Pferden wird zweimal, und zwar in Zwischenräumen von einer Woche, die Malleinprobe vorgenommen. Mittelst der zweiten Injektion gelingt es oft noch, den Rotz nachzuweisen, wo die erste im Stich gelassen hatte. Zur Ergänzung der Malleinprobe kann das Agglutinationsverfahren mit Erfolg herangezogen werden. Als ansteckungsverdächtig müssen sämtliche Pferde betrachtet werden, die sich in der gleichen Stallung mit den erkrankten befinden oder in letzter Zeit mit ihnen in Berührung gekommen sind. Diejenigen Pferde, die auf Mallein nicht reagiert haben und auch keine spezifisch erhöhte Agglutinationskraft ihres Blutes auf Rotzbazillen besitzen, werden von den übrigen getrennt und in besonderen Stallungen untergebracht, während alle Pferde, die reagiert haben, in einem besonderen Stalle abgesondert und dauernd beobachtet werden. Sobald ein Tier manifeste Symptome des Rotzes zeigt, wird es getötet. Nach einigen Monaten wird die Malleinprobe bei allen isolierten Pferden wiederholt und die Überführung der gesund gebliebenen Tiere zu den übrigen gesunden eingeleitet. Zur Ergänzung dieser Maßnahmen ist eine gründliche Desinfektion des Stalles, der Spreu, Krippen, Tränkeimer und Futtergefäße notwendig und mindestens in jedem Monat einmal zu wiederholen. Es wird bei Befolgung der hier skizzierten Vorschriften in den meisten Fällen gelingen, ohne große Opfer an wertvollem Pferdematerial eine Tilgung des Rotzes unter den befallenen Beständen herbeizuführen.

Die Verhütung und Bekämpfung der Rotzkrankheit beim Menschen wird zum Teil durch die veterinärpolizeilichen Maßnahmen mitbewirkt. Je weniger Rotz bei Pferden vorkommt, desto seltener wird auch die Gelegenheit für den Menschen, sich mit Rotz zu infizieren. In der Zeit vor der Entdeckung des Rotzbazillus, als die Grundlagen für die exakte bakteriologische Diagnostik fehlten, waren Übertragungen von rotzkranken Pferden auf den Menschen häufig, und der Rotz der Pferde noch mehr gefürchtet als heute. Unter ungünstigen hygienischen Ver-

hältnissen kann der Rotz auch unter den Menschen durch Übertragung von Kranken auf Gesunde in größerer Verbreitung auftreten. Über eine solche massenhafte Ausbreitung ist z. B. von *Dáralos* in Habana berichtet worden. Wegen der großen Ansteckungsfähigkeit der Krankheit ist auf Grund der Bestimmungen des Seuchengesetzes Anzeigepflicht für jeden Rotz- und rotzverdächtigen Krankheitsfall vorgesehen. Die Kranken werden abgesondert, ihre Umgebung beobachtet. Eine gründliche Desinfektion der Sekrete des Kranken während des Verlaufs der Krankheit, sowie am Ende der letzteren die Desinfektion aller Gebrauchsgegenstände und der ganzen Wohnung ist unerläßlich. Alle, die mit der Pflege von rotzkranken Pferden und Menschen zu tun haben, also besonders Ärzte, Tierärzte, Krankenpfleger, müssen sich der Gefahren ihres Berufes gerade bei dieser Krankheit besonders bewußt sein. Auch in Laboratorien, in denen mit Rotz gearbeitet wird, sind bereits eine ganze Anzahl beklagenswerter Infektionen vorgekommen, namentlich bei Tierversuchen oder dann, wenn Kulturmaterial durch zerbrochene Kulturgefäße in Wunden gelangte. Auch beim Zentrifugieren von lebenden Rotzbazillen ist größte Vorsicht geboten. Es bestehen infolgedessen besondere Vorschriften für das Arbeiten und den Verkehr mit Rotzerregern, die nicht peinlich genug innegehalten werden können.

Immunität.

Die Immunität gegen Rotz kann eine natürliche oder erworbene sein. Natürliche Unempfänglichkeit besitzen die oben im Abschnitt über die Tierpathogenität aufgeführten Tierarten, bei denen Rotzinfektion weder spontan beobachtet, noch experimentell erzielt wird. Zwischen diesen ganz unempfänglichen und den hochempfänglichen Tierarten und den Menschen gibt es verschiedene Übergänge, deren oben auch bereits gedacht ist. Die erworbene Immunität kann zurückbleiben nach dem Überstehen der Krankheit. Man muß annehmen, daß die leichten Formen von Rotz bei Pferden, Eseln und auch beim Menschen auf eine geringere Empfänglichkeit der betreffenden Individuen für die Rotzinfektion zurückzuführen sind, und daß durch das Überstehen der Krankheit diese schon vorhandene relative Immunität gesteigert wird. Durch die Toxine des Rotzbazillus (z. B. das Mallein) oder durch abgetötete Bakterienleiber läßt sich dagegen selbst bei langer Vorbehandlung und Verwendung hoher Dosen eine Immunität gegen die lebenden Infektionserreger nicht erzielen. Es ist bis jetzt auch noch nicht gelungen, im Serum von Tieren, die Rotz überstanden haben oder mit spezifischen Rotzpräparaten vorbehandelt wurden, spezifische Schutzstoffe nachzuweisen. Dagegen treten Agglutinine und Präzipitine bei rotzkranken Tieren und solchen, die mit Rotzbazillen oder deren Derivaten subkutan oder intravenös vorbehandelt sind, auf.

Daß die Darstellung eines abgeschwächten Rotzvirus, das als Vaccin dienen könnte, bis jetzt noch nicht gelungen ist, wurde bereits erwähnt.

Literatur.

Löffler, Die Ätiologie der Rotzkrankheit. Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1886.
Wladimiroff, Rotz. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 2 u. 4.
Löffler und *Schütz,* Deutsche med. Wochenschr., 1882.
Nocard und *Leclainche,* Les maladies microbiennes des animaux. 2e édition. Paris 1898.

Mc Fadyean, Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Journ. of compar. Pathol. etc. 1896.
Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig, Veit & Cie, 1896.
Kitt, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 2. — Fortschritte der Medizin, 1889. — Wochenschr. f. Tierheilk., 1901.
Wladimiroff, Sur le phénomène d'agglutination dans la morve. Recueil de méd. vétér., 1897. — St. Petersburger med. Wochenschr., 1898.
Baumgarten, Zur Frage der Sporenbildung bei Rotzbazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888.
Conradi, Die Hyphomyzetennatur der Rotzbazillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 1900.
Dieckerhoff, Lehrbuch der spez. Pathologie u. Therapie f. Tierärzte, Bd. 1, Berlin 1888.
Leo, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7.
Straus, Revue vétérinaire, 1889 und Archives de médec. expérim., T. 1, 1889.
Preusse, Versuche mit Rotzlymphe. Berliner tierärztl. Wochenschr., 1891.
Kalning, Zur Diagnose des Rotzes. Archiv f. Veterinärwissenschaft (russ.), 1891.
Babes, Die Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39.
Schütz, Zur Lehre vom Rotz. Archiv f. Tierheilk., Bd. 24, 1898.
Jensen, Über die Serumagglutination etc. Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1901. — Berliner tierärztl. Wochenschr., 1901.
Leclainche, Études sur le malléine. Rev. vétér., 1892.
Mc Fadyean und *Hunting*, Mallein as an diagnostic means in glanders. Journ. of Pathol., vol. 6, 1893.
Montague Heanley, Lancet, 1904.
Helmann, Diagnose des Rotzes mittelst Injektionen von Rotzbazillenextrakt. Bote für öffentl. Veterinärwissenschaft (russ.), 1891.
Dáralos, Der Rotz in Habana. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 15.
Baer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9.






240337
QR175
K7
1911
v.1
BIOLOGY
LIBRARY
THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY





